

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1963. — N° 263

L'AMPHOTÉRICINE B DANS LE TRAITEMENT DE LA CRYPTOCOCCOSE CÉRÉBRO-MÉNINGÉE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION PERSONNELLE
ET DE 68 CAS RECUEILLIS DANS LA LITTÉRATURE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
et soutenue publiquement le 20 Décembre 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Moïse YONGUI-MASSOK

Né le 6 juillet 1932 à NKonga (Cameroun)



LYON

SOCIÉTÉ ANONYME DE L'IMPRIMERIE A. REY

4, RUE GENTIL, 4

1963

L'AMPHOTÉRICINE B DANS LE TRAITEMENT DE LA CRYPTOCOCCOSE CÉRÉBRO-MÉNINGÉE

**A propos d'une observation personnelle
et de 68 cas recueillis dans la littérature**

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

M. J. LEPINE : Doyen honoraire, membre de l'Institut.
M. H. HERMANN : Doyen, correspondant de l'Institut.
M. J.-F. CIER : Doyen.
MM. M. LEVRAT et L. REVOL, Assesseurs.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET.

PROFESSEURS

CIBERT. PONTHUS (dét. à Beyrouth) DECHAUME.	Clinique urologique. Physique biologique.	BRUN. CREYSSEL. DARGENT. GUICHARD. GIRARD Paul. LATARJET. PEYCELON. GIRARD Marcel. VACHON. GALY. PAPILLON. JEUNE. GONIN.	Clinique de pneumo-ptisiologie. Clinique traumatolog. des mem. Clinique carcinologique. Anatomie pathologique. Pathologie générale et expériment. Anatomie. Pathologie chirurgicale. Thérapeutique. Pathologie médicale. Physio-pathol. des voies respirato. Radiologie. Clinique des maladies infectieuses. Hydrologie thérapeutique climat. et écologie sociale. Bactériologie.
CHAMBON. WERTHEIMER. PAUPERT- RAVAULT.	Clinique neuro-psychiat. et d'hygiène mentale. Chimie organique et toxicologie. Clinique chirurgicale B. Clinique médicale B.	MONNET. BANSILLON. CHATONNET. GUINET. TRILLAT. FREIDEL. MARION Joseph. DORCHE. DUMONT Louis. PERROT. CIER J.-F. PERRIN J. X...	Physiol. et pathologie obstétric. Physiologie B. Clinique endocrinologique. Clinique de chirurgie orthopédiqu. Clinique stomatologique. Clin. de chir. et d'orthop. infan. Matière méd. et législat. pharm. Histologie et embryologie Chimie. Physiologie A. Thérapeut. chirurg. et chir. opérat. Clin. médicale infantile et hygiène premier âge. Biologie médic. et pharmacodyn. Clinique de chirurgie cardiaque.
FROMENT. CROIZAT. ENSELME. MALLET-GUY REVOL. POLLOSSON. PIGEAUD. BOURRET. LEVRAT. SOHIER. NETIEN. BERTRAND. BADINARD. DREVEN. ROCHE. COUDERT. MOUNIER-KUHN.	Clinique et prophylaxie cardio-vascul. Clinique médicale C. Chimie biologique et médicale. Clinique chirurgicale A. Pharmacie galénique. Clinique gynécologique. Clinique obstétricale. Médecine du travail. Clinique médicale A. Hygiène et action sanit. et sociale. Botanique et cryptogamie. Clinique chirurgicale C. Chimie analytique pharmaceutique. Pharmacie chimique et pharmacol. Médecine légale et déontologie. Parasitologie et pathologie exotique. Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie. Clinique ophtalmologique. Clin. de dermatologie, syphiligraphie et allergologie.	X... MICHAUD Pierre.	
PAUFIQUE. THIERS.			

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

BERGER.	Physique nucl. app. à la médecine.	COLLET. SARROUY. LACROIX. LIARA.	Chimie gén. et phar. Clinique de pédiat. Hygiène et climat. Clin. chir. propéd.	LECUIRE. REVOL. GOINARD.	Neuro-chirurgie. Médecine générale. Thérap. chirurg.
BERTOYE. MANSUY.	Bactériologie. Neuro-chirurgie.				

PROFESSEURS SANS CHAIRE

ROMAN.	Parasitologie.	CIER André.	Pharmac. chim. et pharmacologie.	FEROLDI. MORET.	Anatomie pathol. Physique biologique.
--------	----------------	-------------	-------------------------------------	--------------------	--

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

CREYSSEL Roger. THIVOLET Jean. GARIN. PINET. ODDOUX Lucien. De SOLLIERS. TOLOT.	Chimie biologique. Hygiène. Parasitologie. Electro-radiologie. Botan. et cryptog. Chimie analytique. Médecine du trav.	DESPIERRES. GUYOTAT Jean. DESCOTES Jacq. JOUVET Michel. PEYRIN J.-Olivier. TOMMASI Michel. BUFFARD.	Médecine générale. Neuro-psychiatrie. Chirurgie générale. Pathologie expér. Physique biolog. Anatomie pathol. Electro-radiologie.	LEJEUNE. De MOURGUES Fr. NAUSSAC. REBOUILLAT. ROMAGNY.	Méd. gén. et Stomatologie. Maladies infes. Chirurgie générale. Pédiatrie.
---	--	---	---	--	---

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

DUROUX Emile. BRETTE René. BOUCHET Alain. FAVRE-GILLY J.	Anatomie. Thérapeutique. Anatomie. Hématologie.	GIROD. GRAS Jean. MALLEIN René. RIFFAT Georges.	Histol. et embryol. Chimie biologique. Chimie analytique. Hygiène.	FAUCON. FLANDROIS. VIALIER- RAYNARD.	Biologie médicale. pharmacodynamie. Physiologie. Bactériologie.
---	--	--	---	---	--

AGREGES EN EXERCICE

BURTHIAULT. FRANÇOIS René. GIGNOUX Marcel. GUILLEMIN G. JAUBERT de BEAUJEU Michel. MARION Pierre. MICHAUD Pierre. PLAUCHU Marcel. PONT Maurice. SAUTOT Jean. TRAERER Jules. VIGNON Georges. BONAMOUR G. COLIN Marcel.	Obstétrique. Pédiat. et puéric. Oto-rhino-laryngol. Chirurgie générale. Chirurgie générale. Chirurgie générale. Chirurgie générale. Médecine générale. Médecine générale. Chirurgie générale. Médecine générale. Médecine générale. Médecine générale. Ophtalmologie. Médecine légale.	COLOMB Daniel. De MOURGUES G. DEVIC Michel. DUMONT Martial. DURAND Louis. FRANCILLON J. SAUBIER Eugène. SCHOTT Bernard. ALLEGRE Georges. CHASSARD. FAYSES Robert. GAILLARD Jean. GARDE Alexandre. HUGONNIER R. KALB J.-Claude.	Dermatologie. Chirurgie générale. Médecine générale. Obstétrique. Urologie. Chirurgie générale. Chirurgie générale. Neuro-psychiatrie. Neuro-chirurgie. Electro-radiologie. Orthopédie. Oto-rhino-laryngol. Médecine générale. Ophtalmologie. Pneumo-ptisiol.	LARBRE François. MARET Gilbert. MORNEX René. NORMAND Jean. PERRIN André. BETHENOD. DUMAS. FRIES. GARMIER. LAMBERT. MICHOULLIER. NOEL Gilbert. ROBERT. SCHNEPP.	Médecine générale. Chirurgie générale. Médecine générale. Médecine générale. Médecine générale. Pédiat. et puéric. Stomatologie. Médecine générale. Obstétrique. Médecine générale. Chirurgie générale. Médecine générale. Médecine générale. Orthopédie.
---	--	--	---	---	--

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président : M. COUDERT ; Assesseurs : MM. J.-P. GARIN, FRANÇOIS, MONNET

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1963. — N° 263

L'AMPHOTÉRICINE B DANS LE TRAITEMENT DE LA CRYPTOCOCCOSE CÉRÉBRO-MÉNINGÉE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION PERSONNELLE
ET DE 68 CAS RECUEILLIS DANS LA LITTÉRATURE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 20 Décembre 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Moïse YONGUI-MASSOK

Né le 6 juillet 1932 à NKonga (Cameroun)



LYON

SOCIÉTÉ ANONYME DE L'IMPRIMERIE A. REY

4, RUE GENTIL, 4

1963



A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Qui ont consenti pour leurs enfants des sacrifices énormes.

En témoignage de ma grande reconnaissance et de mon affection.

A MA FEMME, A MON FILS

Avec toute ma tendresse.

A MES BEAUX-PARENTS

A MON FRÈRE AARON

A qui je souhaite une brillante carrière juridique.

A MES FRÈRES, A MES BEAUX-FRÈRES

A MES SŒURS, A MES BELLES-SŒURS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR COUDERT

Professeur de parasitologie et pathologie exotique

Il nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de notre jury de thèse.

En témoignage de notre hommage très
respectueux.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J.-P. GARIN

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé pendant notre travail de ses précieux conseils.

Qu'il nous permette de lui apporter ici, avec notre profonde gratitude, l'hommage de nos sentiments respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. FRANÇOIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNET

Professeur de Bactériologie

Nous les remercions de l'amabilité et la gentillesse avec lesquelles ils ont accepté d'être nos juges.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A NOS MAÎTRES DES HÔPITAUX ET DE LA FACULTÉ DE LYON

A MESSIEURS LES PROFESSEURS :

J. P. UTZ, de Washington,

M. L. LITTMAN, de New York,

M. L. FURCOLOW, Kansas City Field Station,

J. H. SEABURY, Louisiana State University.

En signe de notre reconnaissance pour leurs
conseils, et l'importante documentation qu'ils
nous ont envoyée pour la réalisation de ce travail.

L'AMPHOTÉRICINE B DANS LE TRAITEMENT DE LA CRYPTOCOCCOSE CÉRÉBRO-MÉNINGÉE

A propos d'une observation personnelle
et de 68 cas recueillis dans la littérature

INTRODUCTION

Autrefois considérée comme une maladie très rare, classée dans le lot des affections inexorablement fatales, la cryptococcose cérébro-méningée connaît depuis ces dernières années un regain d'intérêt :

D'une part, à cause de la fréquence nettement accrue avec laquelle elle est rapportée dans la littérature médicale : LITTMAN et ZIMMERMAN ont relevé 300 cas en 1955 ; ARNOLD, 172 en 1950 ; et FREEMAN, 43 seulement en 1931.

D'autre part et surtout à cause de la découverte d'un nouvel antibiotique antifongique : l'Amphotéricine B isolée en 1955 par GOLD, STOUT, PAGANO, DONOVICK et leurs collaborateurs, d'une espèce de streptomycètes trouvé dans le sol vénézuélien. L'efficacité de cet antibiotique sur les mycoses humaines a ouvert une ère nouvelle sur le pronostic de ce groupe de maladies et en particulier sur la cryptococcose.

C'est à propos d'un cas personnel de méningite à levures *Cryptococcus-néoformans* (1), observé à l'Hôpital de la Croix-Rousse à Lyon, que notre Maître, M. le Professeur J.-P. GARIN, nous a fait l'honneur de nous confier ce travail : regrouper les observations de cryptococcose cérébro-méningée en vue de faire, à leur lumière, le point sur l'action de l'Amphotéricine B dans cette affection.

(1) C- *néoformans* dans la suite du texte.

Dans ce but, nous avons, en plus de nos recherches bibliographiques, interrogé les auteurs qui ont une plus grande expérience de l'utilisation de cet antibiotique sur la cryptococcose.

MM. les Professeurs :

M. L. FURCOLOW, Kansas City Field Station ;
M. L. LITTMAN, New York ;
J. P. UTZ, Washington ;
J. H. SEABURY, Louisiana State University.

Ces auteurs ont bien voulu répondre au questionnaire suivant que nous leur avons adressé :

1° *Quel est l'état actuel de vos malades guéris de la cryptococcose cérébro-méningée par l'Amphotéricine B.*

2° *Quels sont d'après vous :*

a) *les troubles hématologiques, les perturbations du L.C.R., et leur évolution sous l'Amphotéricine B ;*

b) *la meilleure conduite du traitement en insistant sur le dosage et la durée de la thérapeutique ;*

c) *les preuves de la guérison de cette affection, compte tenu de la grande fréquence des rechutes.*

En plus, 2 auteurs sur 6, ont répondu à notre enquête pour nous dire l'état actuel de leurs malades.

La symptomatologie clinique de cette mycose est bien connue : elle a fait l'objet de nombreuses publications dont le traité de LITTMAN et ZIMMERMAN (Cryptococcosis) ; en France nous citerons entre autres les travaux de DEBRÉ et LAMY, ALAJOUANINE, DROUHET ; à Lyon les études des Professeurs COUDERT, MONNET et THIERS ainsi que la thèse de E. BLANC, en 1954. Aussi écarterons-nous délibérément ce chapitre du cadre de notre travail, ainsi que l'étude mycologique détaillée.

Par contre, comme pour la méningite tuberculeuse qui a pris des aspects particuliers sous l'action de la streptomycine, nous nous proposons essentiellement d'envisager les différentes modalités d'évolution de la cryptococcose cérébro-méningée sous l'Amphotéricine B, ainsi que les divers facteurs susceptibles d'influencer le cours de cette évolution.

HISTORIQUE

C'est en 1894 que BUSSE et BUSCHKE rapportent la découverte d'un organisme levuriforme au niveau d'une lésion gommeuse du tibia à l'autopsie d'une femme de 31 ans; ils l'appellent « *Saccharomycosis hominis* ». La même année SANFELICE isole du jus de pêche un organisme identique qu'il dénomme « *Saccharomycès neoformans* ».

En 1895, CURTIS isole d'une tumeur au niveau de la hanche, une levure pathogène qu'il appelle « *Saccharomycès subcutaneus tumefaciens* ».

En 1902, HANSEMAN rapporte le cas d'une méningite bacillaire, avec à l'autopsie, des petits kystes au niveau des méninges et contenant des levures.

VERSÉ ensuite, en 1910, rapporte pour la première fois un cas de cryptococcose méningée diagnostiquée avant la mort; il l'appelle « *blastomycose européenne* ». Quelques années plus tard, STODDARD et CUTLER publient deux cas de méningite causée par le « *torula histolytica* » (pour désigner les lésions causées par cet organisme).

Depuis cette date, et au fil des années, des observations se multiplient et, avec elles, les appellations; chaque auteur désignant d'un nouveau terme « son champignon », à tel point qu'en 1952 LODDER et KREGER VAN RIJ en dénombraient 39 synonymes.

Actuellement l'unanimité s'est faite sur les noms de *Cryptococcus-néoformans* pour la levure, cryptococcose pour désigner la maladie : termes recommandés en 1949 par le comité anglais de mycologie médicale.

Cryptococcus hominis, *Torula histolytica* sont des synonymes

pour le champignon; maladie de Busse et Buschke, torulose, blastomycose européenne, autres désignations de la mycose.

Après cette longue période anatomo-clinique et mycologique, l'Amphotéricine B a ouvert, en 1955, l'étape thérapeutique de cette grave affection.

En France les cas de méningo-encéphalite à C- néoformans traités par l'Amphotéricine B sont encore rares; notre observation est la deuxième après celle de DROUHET (obs. n° 58).

NOTRE OBSERVATION

Service de M. le Professeur JEUNE
(Clinique des Maladies infectieuses de l'Hôpital de la Croix-Rousse
à Lyon)

Nous rapporterons pour commencer ce nouveau cas de cryptococcose cérébro-méningée qui a été l'occasion de notre travail. En résumé, il s'agit d'une jeune femme de 29 ans, sans antécédent pathologique, qui s'est présentée sous le masque d'une méningite tuberculeuse. Entre le début apparent des premiers signes cliniques et le diagnostic (découverte dans le L.C.R. de *Cryptococcus neoformans*), il s'est écoulé environ huit mois.

Après un mois de traitement antibacillaire (isoniazide, streptomycine, P.A.S., prednisone), et treize jours de traitement par l'Amphotéricine B : 360 mg au total pour une malade de 41 kg, la malade meurt au cours d'une scène convulsive généralisée; l'autopsie confirme la double lésion cérébro-méningée et pulmonaire déjà soupçonnée cliniquement.

M^{me} P... Andrée, âgée de 29 ans, couturière, habitant Vienne dans l'Isère, est adressée à la Clinique pour des céphalées intenses, des vomissements, une photophobie.

L'interrogatoire apprend que depuis sept mois (avril 1961) elle présentait une baisse de l'état général avec asthénie et un amaigrissement de 3 kg, mis sur le compte d'un surmenage.

L'histoire actuelle débute quatre jours avant l'entrée par de violents maux de tête, des vomissements en jet, qui n'ont aucune tendance à régresser.

A l'entrée, le 25 novembre 1961, l'état général est médiocre; il existe un syndrome méningé d'intensité moyenne : raideur de la nuque et du rachis (signe de Kernig), pas de signe de Brudzinski, photophobie.

A l'examen, tous les réflexes tendineux sont obtenus; le réflexe cutané plantaire est en flexion, il n'y a aucun signe déficitaire, aucune atteinte des nerfs crâniens. Le reste de l'examen clinique : cardiovasculaire et digestif est normal. Un certain nombre d'examens spéciaux sont demandés :

— La cuti-réaction à la tuberculine est positive; la vitesse de sédimentation est à 55 %; la température rectale, 38°1 C.

— La ponction lombaire ramène un liquide clair, non hypertendu, avec 11 éléments blancs; 0,33 g d'albumine; 0,65 g de sucre; 7,23 g de chlorures.

— Le fond d'œil est normal à droite comme à gauche.

— L'hémogramme est normal.

— L'urée est légèrement élevée à 0,60 g.

— Tous les séro-diagnostic (Malte, leptospirose, rickettsiose, poliomyélite, oreillons) sont négatifs.

— Mais sur les radiographies pulmonaires (fig. n° 1) et sur les toмоgraphies (fig. n° 2), il existe une image nodulaire dans la région sous-claviculaire traduisant la présence d'un infiltrat du lobe supérieur gauche.

En raison de la cuti-réaction à la tuberculine positive, de la vitesse de sédimentation élevée, des signes méningés cliniques importants, de l'altération et de l'aggravation de l'état général, de l'image pulmonaire, et bien que la glycorachie ne soit pas basse, on porte le diagnostic de méningite tuberculeuse.

Après les précautions d'usage, chez cette malade qui n'avait reçu par bonheur aucun antibiotique, on pratique comme d'habitude la culture sur Löwenstein et l'inoculation au cobaye de trois échantillons successifs de L.C.R. On pratique en outre des cultures et inoculations des crachats et des urines. La malade est alors mise au traitement de la méningite bacillaire le 8 décembre 1961 : elle reçoit par jour : isoniazide 1 g, sulfate de streptomycine 2 g, P.A.S. 15 g, prednisone 40 mg par voie I.V. Le L.C.R. est surveillé étroitement. On ne soumet pas la malade au traitement intrarachidien.

Après vingt jours de traitement, il n'existe aucune amélioration. Certes la température est plus basse, maintenue aux environs de 37° C : mais les vomissements indépendants du traitement persistent ; la vitesse de sédimentation est à 37 % et surtout le L.C.R. s'aggrave : 30 éléments, hypoglycorachie à 0,16 g. L'électro-encéphalogramme montre des modifications basales discrètes. Surtout l'examen du F.O. révèle à droite comme à gauche, des images de choroïdite juxta-papillaire qui ne sont certainement pas des images cicatricielles de granulations tuberculeuses, mais qui sont difficilement interprétables.

Le diagnostic hésite donc ; on n'a pas encore le résultat des cultures et des inoculations du L.C.R. quand, le 26 décembre 1961, c'est-à-dire un mois après l'entrée de la malade dans le service, l'examen direct du L.C.R. montre un envahissement par des formations arrondies qui sont identifiées comme des levures à la capsule épaisse visible par la technique à l'encre de Chine.

Rapidement culture et identification apprennent qu'il s'agit d'un *Cryptococcus néoformans*. Il est alors possible de redresser le diagnostic initial. Ce n'est pas d'une méningite tuberculeuse qu'il s'agit, mais d'une méningite à levures *C. néoformans* associée à un infiltrat mycotic pulmonaire.

Le traitement est alors modifié : il est décidé d'arrêter la streptomycine, le P.A.S. et la prednisone ; de conserver l'isoniazide jusqu'aux résultats des inoculations du L.C.R. au cobaye (qui se révéleront d'ailleurs toutes négatives) et d'instituer un traitement par l'*Amphotéricine B*.

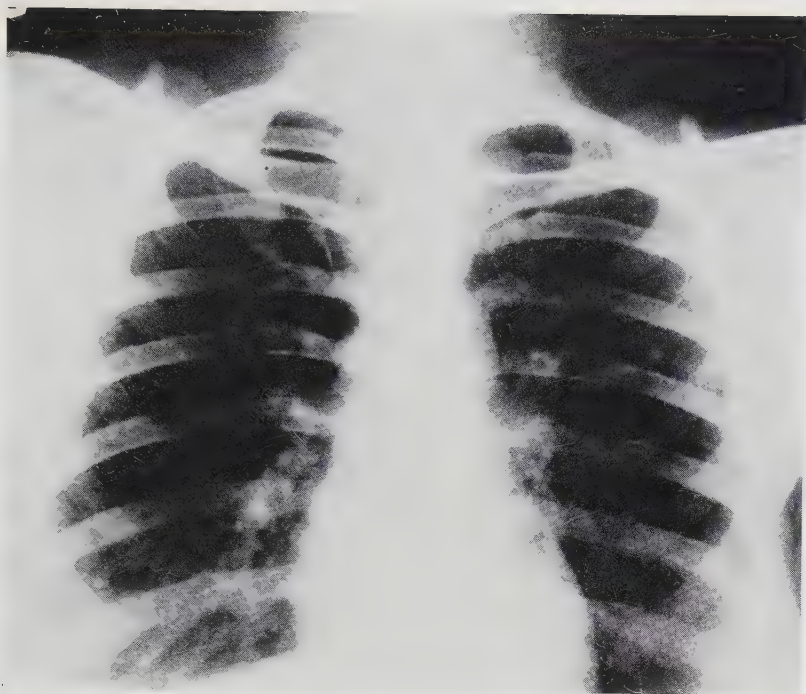


FIG. 1

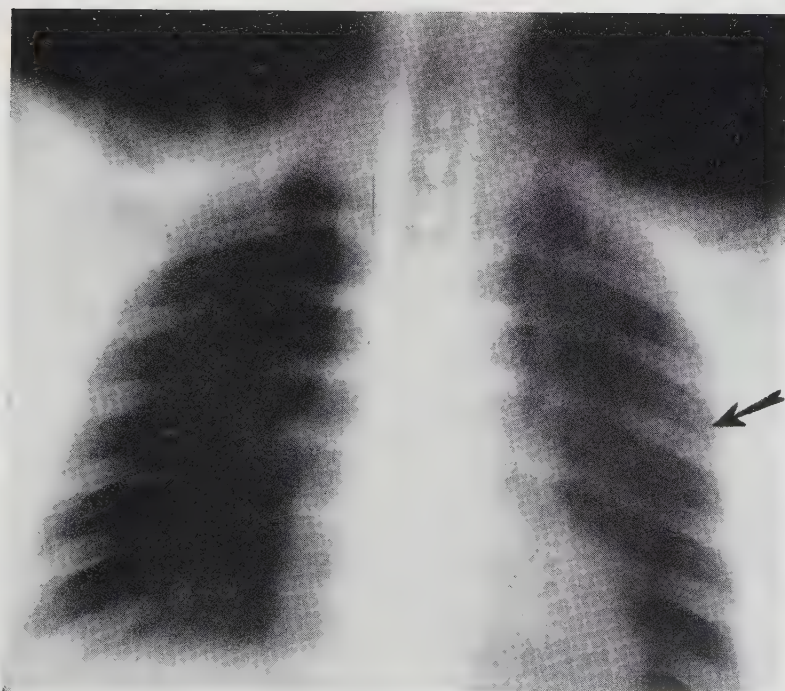


FIG. 2

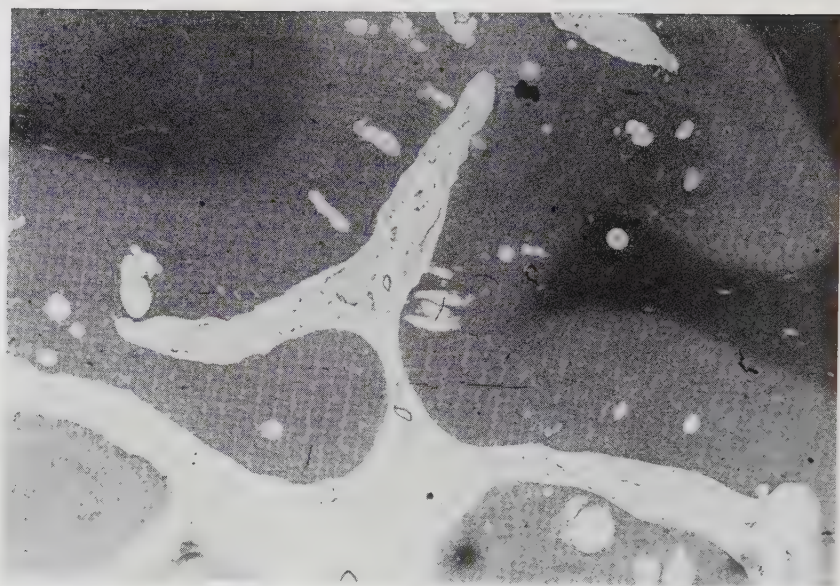


FIG. 3

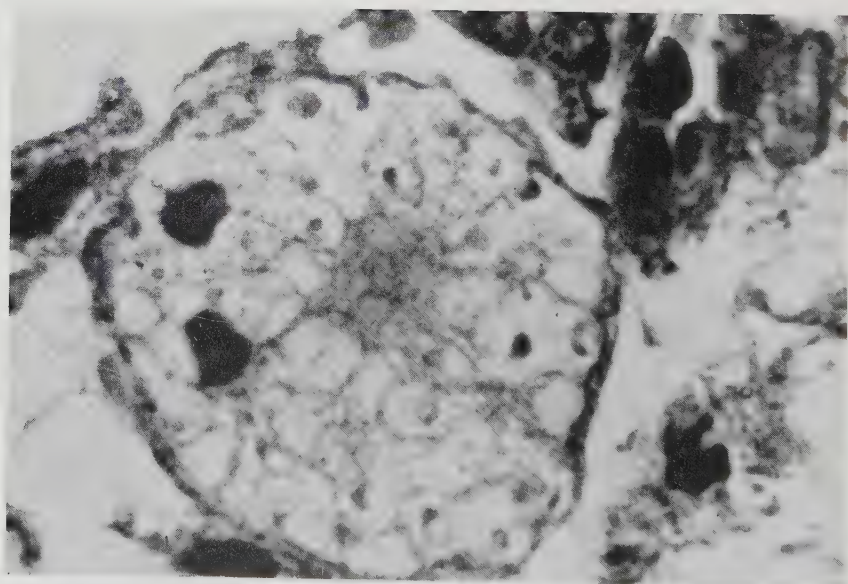


FIG. 4

Celui-ci est conduit de la façon suivante : la malade, de 41,700 kg, reçoit, à partir du 27 décembre 1961, 25 mg d'Amphotéricine B diluée dans 250 ml de sérum glucosé isotonique en perfusion veineuse lente par jour. Dès les 100 premiers ml, la malade ressent des frissons, la température s'élève à 38°5 C, calmés rapidement par l'injection de phénergan. Dès le troisième jour, 50 mg d'Amphotéricine B sont injectés par perfusion lente dans 1.000 ml de sérum glucosé; étalé sur vingt-quatre heures, sous le couvert du phénergan, le médicament est mieux toléré.

Au bout de huit jours de traitement par l'Amphotéricine, cette malade, qui en a reçu 225 mg, ne s'améliore toujours pas : les vomissements persistent, l'anorexie est totale, l'amaigrissement a été de 1,700 kg en une semaine. Le syndrome méningé est toujours aussi intense avec par ailleurs un liquide céphalo-rachidien qui montre 60 éléments blancs avec un sucre effondré à 0,05 ‰ g, les levures y sont toujours très abondantes : 150 par mm³. L'hémogramme accuse une chute de globules rouges : 3.950.000, et des plaquettes : 85.000; mais il n'y a pas d'albuminurie, l'urée sanguine est à 0,51 g.

A partir du 4 janvier 1962, les perfusions d'Amphotéricine sont à nouveau mal supportées et suivies de choc hypotensif avec sueurs profuses, prurit intense, troubles de la vue, vomissements, convulsions généralisées. Les vomissements entraînent un état secondaire d'alcalose avec hypokaliémie qu'on cherche à corriger par des perfusions de chlorure de potassium et de sang. Les convulsions sont calmées par 20 cg de gardénal. Ces scènes se répètent le 4, le 5 et le 7 janvier. A la suite de cette dernière crise, la température monte à 40° C, le fond d'œil montre un œdème de la papille à droite; il apparaît une paralysie de la VI^e paire crânienne droite.

L'obnubilation est de plus en plus marquée et le 9 janvier dans la soirée, à la suite d'une nouvelle crise qui a duré cinq minutes, avec apparition d'un réflexe cutané plantaire en extension bilatérale, sans signe de déficit moteur, la malade décède.

Elle avait reçu en tout, depuis le 27 décembre 1961, en treize jours, 360 mg d'Amphotéricine B.

VÉRIFICATION ANATOMIQUE PRATIQUEE DOUZE HEURES APRÈS LA MORT

1° Le cerveau, examiné par le D^r TOMMASI, est de volume normal.

L'examen macroscopique montre un aspect œdémateux avec des circonvolutions aplaties, des sillons écrasés. S'il n'y a pas d'engagement temporal, il y a peut-être un engagement du cône occipital. Les méninges sont laiteuses. Le système vasculaire est normal.

A la coupe : il existe une infiltration méningée, la substance blanche est œdémateuse, il existe de nombreuses microcavités dans l'épaisseur du cortex et un foyer d'aspect cavitaire et spongieux, plus volumineux dans la tête du putamen droit; et d'un autre dans la partie inférieure du putamen gauche. Dans certains sillons, l'infiltrat est plus abondant; d'aspect filant et glaireux, de même que dans les sillons des lamelles cérébelleuses.

Au microscope : le processus pathologique y est pratiquement partout identique, représenté par une prolifération extraordinairement abondante du parasite dans les espaces leptoméningés et dans le parenchyme nerveux lui-même, sans grande réaction inflammatoire d'accompagnement (fig. n° 3).

Cependant, l'intensité de cette infiltration parasitaire est variable selon les régions, et, au point de vue topographique, elle est maxima dans les hémisphères cérébraux (méninges et substance grise), dans les noyaux gris centraux (où la cavité putaminale notée macroscopiquement en est emplie).

Elle se réduit dans le tronc cérébral, occupant encore la leptoméninge mais se cantonnant au parenchyme de la calotte pédonculaire (tubercules quadrijumeaux postérieurs). Enfin, dans le bulbe et le cervelet, elle est limitée aux espaces méningés.

La structure est celle d'une infiltration massive par le parasite :

— Sur les colorations standard, celui-ci se présente sous la forme de petits corpuscules très basophiles, légèrement anguleux, sans spicules, dont les plus gros avoisinent le diamètre d'un noyau lymphocytaire, et qui semblent inclus en « grelot » au centre d'un volumineux halo clair, optiquement vide; ces formations sont soit juxtaposées sans ordre, soit groupées en petits amas, et en certains points elles paraissent siéger au sein même d'un protoplasme distendu par elles (histiocytes ou macrophages ?) (fig. n° 4).

— Sur le P.A.S., le corps central est mieux visible, arrondi, P.A.S. positif, sans spicules, de taille, très généralement voisine de celle du noyau lymphocytaire; par contre le halo qui les entoure est moins bien défini.

Les espaces méningés sont littéralement bourrés par le parasite; ce n'est que très occasionnellement que l'on y rencontre des exsudats cellulaires inflammatoires à lymphoplasmocytes, en général périvasculaires, mais toujours discrets et rares. Les vaisseaux méningés sont par ailleurs normaux.

La substance grise hémisphérique est creusée de multiples cavités arrondies, occupées par la prolifération parasitaire à l'état pur, sans aucune réaction gliale ou mésenchymateuse à leur contact. Il existe çà et là, au voisinage des cavités, quelques signes de souffrance; mais le refoulement pur et simple du parenchyme et l'absence complète de toute réaction gliale ou mésenchymateuse sont très remarquables. L'aspect est ainsi typiquement celui du cortex « mité » ou en « fromage de gruyère » ou en « bulles de savon ».

On retrouve fréquemment au centre de ces cavités corticales un petit vaisseau en continuité avec la méninge; ce qui donne à penser que l'infiltration parasitaire a suivi la gaine de Virchow-Rolin pour s'enfoncer dans le cortex : seules les quatre couches les plus superficielles du cortex sont atteintes, le reste étant indemne, ainsi que la substance blanche.

La cavité du putamen a exactement le même aspect élémentaire.

En somme l'aspect est bien celui d'une méningo-encéphalite diffuse parasitaire, remarquable par l'abondance même des parasites et surtout la quasi-inexistence de toute réaction gliale ou mésenchymateuse à leur contact.

2° Le poumon : au point de vue macroscopique, le poumon droit ne montre rien de particulier ; par contre, au niveau du poumon gauche, il existe dans le lobe supérieur et dans sa partie postéro-inférieure, une petite cavité de la taille d'une grosse noisette entourée d'une capsule ; il contient une masse granuleuse jaunâtre et non purulente. Aucun autre granulome n'a pu être mis en évidence. Au point de vue parasitologique : l'examen direct de frottis au microscope en contraste de phase montre de multiples levures encapsulées.

La culture de ces fragments donne naissance à un cryptococcus néoformans.

3° La rate est énorme, pèse 550 g, ne présente aucun granulome à la coupe.

4° Le foie, les reins, le cœur sont macroscopiquement normaux.

CARACTÈRES DE LA SOUCHE DU CRYPTOCOCCUS ISOLÉE (M^{lle} BATTISTI ET D^r DESPEIGNE)

1° Les caractères sur la culture (milieu de Sabouraud) n'ont rien de particulier et correspondent à ceux de toutes les souches de C- néoformans.

2° Pouvoir pathogène.

a) L'auxanogramme montre : en aérobiose que cette souche utilise tous les sucres sauf le lactose ; ce qui différencie donc ce *Cryptococcus* d'une souche saprophyte.

b) Le zymogramme est strictement négatif aucun des sucres suivants n'est fermenté : glucose, galactose, saccharose, maltose, raffinose.

c) Le pouvoir pathogène pour la souris.

— 6 souris ont été inoculées par voie intrapéritonéale avec une culture de *Cryptococcus* néoformans isolée de cette malade environ une öse. Cette culture a été diluée dans 2 ml de sérum physiologique.

— 2 souris ont reçu une dose forte de 0,5 ml de la suspension ; elles sont mortes le seizième et le vingtième jours.

— 2 autres souris ont reçu une dose moyenne de 0,25 ml ; elles sont mortes le dix-neuvième et le vingtième jours.

— 2 autres souris ont reçu une dose faible : 0,1 ml ; une souris est morte le lendemain d'accident, une autre a survécu jusqu'au quarante-troisième jour.

La vérification anatomique n'a pas montré macroscopiquement de lésions très appréciables tant au niveau du cerveau, des poumons et de la rate. Cependant, sur la souris qui est morte le quarante-troisième jour, le cerveau et les poumons étaient nettement congestionnés. Chez toutes, une sorte de « gelée » remplissait la cavité abdominale.

Au microscope : l'examen direct de la substance gélatineuse péritonéale et des frottis des divers organes : cerveau, rate, poumons, rein, de toutes les souris, ont montré un fourmillement de levures typiques dont la capsule était nettement visible au microscope à contraste de phase.

Les rétrocultures sur milieu de Sabouraud ont été toutes positives. Le contrôle histologique de fragments de poumons, de cerveau, de rate, de reins, de foie, a montré l'existence de nombreuses cellules géantes avec de nombreuses levures.

3° Etude de la sensibilité aux antibiotiques.

a) Technique : l'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été pratiquée soit sur gélose de Sabouraud, soit par la méthode des dilutions en tube.

b) Résultats :

— l'ensemble des antibiotiques suivants : pénicilline, flabelline, novobiocine, chloromycétine, néomycine, terramycine, colimycine, oléandomycine, streptomycine, érythromycine, framycétine, polymyxine, tetracycline, se sont montrés inactifs ;

— les sulfamides suivants : adiazine, sulfathiazol, rufol, solumédine, justamil, furadoïne, se sont montrés eux aussi inactifs.

Le seul sulfamide actif a été le Nibiol.

Seules la mycostatine et l'Amphotéricine B se sont montrées actives sur cette souche. La souche était sensible à 5 unités de mycostatine mais résistait à 2,5 unités ; elle était sensible à 0,6 gamma ml mais résistait à 0,30 gamma ml d'Amphotéricine B.

En conclusion : l'étude de la sensibilité de cette souche de *Cryptococcus neoformans* sur milieu de Sabouraud par la méthode de disques et par la méthode de dilution en tubes, a montré que seul parmi les sulfamides, le Nibiol était actif ; et parmi les antibiotiques la mycostatine et l'Amphotéricine B.

OBSERVATIONS DE CRYPTOCCOLOSE MÉNINGÉE

TRAITÉE PAR L'AMPHOTÉRINE B

(RECUEILLIES DANS LA LITTÉRATURE)

OBSERVATION N° 1 (APPELBAUM et SHTOKALKO), 1957, U.S.A.

Une femme âgée de 46 ans, diabétique depuis vingt ans environ, traitée par l'insuline, est hospitalisée le 22 mai 1956 pour des céphalées intenses, perte de poids, asthénie, apparues depuis deux mois.

A l'entrée : température à 38° C, syndrome méningé discret, signe de Babinski positif à droite.

P.L. : 120 éléments; glucose : 0,76 g °/°°; albumine : 0,74 g °/°°.

La culture du L.C.R. montre des levures C- néoformans très sensibles *in vitro* à l'Amphotéricine B.

Numération de la formule sanguine : 4.290.000 hématies, 8.000 globules blancs, 2 % d'éosinophiles.

Traitement : l'Amphotéricine B est administrée d'abord par la voie orale (1,6 g par jour pendant quatre semaines). Ensuite la malade reçoit au total 4 g par la voie I.V. en raison de 100 mg par jour ou tous les deux jours.

La tolérance a été bonne; à noter cependant une azotémie légère et une diarrhée dysentérique fugace.

Evolution : l'amélioration s'amorce avec l'administration intraveineuse de l'antibiotique : disparition des signes cliniques au bout de quatorze jours. P.L. : 10 éléments, L.C.R. amicrobien. La malade quitte le service le 10 septembre 1956 définitivement guérie.

OBSERVATION N° 2 (RUBIN et FURCOLOW), 1958, U.S.A.

Cette femme de 31 ans est hospitalisée pour céphalées, désorientation et fièvre durant sept mois. Ces symptômes se sont aggravés depuis quelques semaines.

Traitement : Amphotéricine B par voie I.V. La malade a reçu au total 2,65 g dans une période de neuf semaines.

Evolution : le L.C.R. est redevenu normal dès les premiers jours du traitement. Les différents examens de contrôle ont été négatifs. La malade a repris ses activités normales.

OBSERVATION N° 3 (mêmes auteurs)

Homme âgé de 37 ans : hospitalisé pour syndrome méningé avec céphalées, photophobie, confusion mentale. Dans ses antécédents on note : *spondylarthrose* en 1942 traitée par les corticoïdes depuis huit ans ; *lymphosarcome* traité par la moutarde d'azote. Les signes neurologiques actuels remontent à trois mois.

A l'entrée : il existe en plus des signes ci-dessus, de nombreuses ulcérations derrière les oreilles et sur le dos ; leur frottis ainsi que le L.C.R. cultivent du C- néoformans.

Traitement : Amphotéricine B par voie I.V. (dose totale : 1,4 g).

Evolution : les ulcérations cutanées sont guéries au dix-septième jour. Sept examens successifs du L.C.R. n'ont montré aucune anomalie au cours des treize mois qui ont suivi sa sortie.

OBSERVATION N° 4 (mêmes auteurs)

Un fermier âgé de 62 ans se plaint depuis cinq ans des signes suivants : troubles du comportement, démarche chancelante, diplopie ; céphalées et vomissements sont d'apparition récente.

Traitement : Amphotéricine B : 1,85 g au total par voie I.V. pendant une période de dix semaines.

Evolution : guérison clinique maintenue pendant dix mois ; au cours de cette période, sept P.L. de contrôle ont été normales.

Rechute : dix mois après le traitement, le malade présente des vertiges, céphalées, une démarche chancelante mais le L.C.R. est négatif. Une nouvelle cure ne peut faire disparaître les vertiges ni les troubles de la marche.

OBSERVATION N° 5 (mêmes auteurs)

Homme de 31 ans avec maladie de *Hodgkin* depuis 1944, *tuberculose* depuis 1948. Son histoire pathologique a commencé par l'apparition d'une papule au niveau du front et une sinusite purulente dont la culture du pus a montré les levures C- néoformans il y a trois mois.

Quand il est adressé dans le service, il présente un syndrome méningé net ; au F.O., un œdème papillaire bilatéral.

Le traitement comporte : Amphotéricine B par voie I.V. : au total 3,7 g pendant une période de quatre mois.

Evolution : les lésions cutanées sont blanchies complètement en cinq semaines ; les signes méningés disparaissent à la même époque. Douze P.L. de contrôle ont été négatives.

OBSERVATION N° 6 (mêmes auteurs)

Un homme âgé de 45 ans est hospitalisé pour céphalées, hémiplégie. Les premiers symptômes ont débuté il y a dix ans par les céphalées; l'aggravation du tableau neurologique a été progressive. On signale une *tuberculose* pulmonaire en 1949. C'est en 1950 et en 1958 que la P.L. a montré la présence des levures dans le L.C.R.

Traitement : Amphotéricine B par voies orale et I.M.; 2,6 g au total par voie I.V.; 1 mg par voie I.R. une fois tous les trois jours.

Evolution : mycologiquement et biologiquement, elle est parfaite. (Le taux d'albumine, le nombre des cellules sont redevenus normaux; onze P.L. n'ont montré aucune anomalie.) Mais cliniquement il demeure une importante hémiplégie séquellaire.

OBSERVATION N° 7 (mêmes auteurs)

Un fermier, âgé de 63 ans, *diabétique depuis cinq ans*, se plaint de malaise vague depuis six mois. Quatre semaines avant son admission à l'hôpital sont apparues des céphalées sévères, des nausées et une extrême asthénie.

Le malade est hospitalisé dans un état subcomateux, la nuque rigide.

Traitement : Amphotéricine B par voie I.V. pendant sept jours sans qu'on sache la dose.

Evolution : le coma est de plus en plus profond et le malade décède au septième jour du traitement.

A l'autopsie, il existe un exsudat au niveau des méninges et de la base du cerveau; nombreuses levures au microscope.

OBSERVATION N° 8 (mêmes auteurs)

Cet homme de 51 ans se plaint de céphalées dont le début remonte à onze mois.

A l'entrée, il est dans le coma; réagit à peine aux stimulations profondes et douloureuses; les pupilles sont dilatées, inégales.

Le traitement comporte : Amphotéricine B par voie I.V.; au total 780 mg en deux semaines.

Evolution : décès au quatorzième jour de traitement sans avoir repris connaissance.

Autopsie : méningite chronique.

OBSERVATION N° 9 (mêmes auteurs)

Un malade âgé de 52 ans est admis dans le service pour céphalées, diplopie, dysarthrie. L'interrogatoire apprend que ces troubles remontent à quatre mois et faisaient suite à un traumatisme crânien.

A l'entrée : désorientation dans le temps et dans l'espace; tous les autres signes précités avaient presque complètement disparus, mais la culture du L.C.R. montrait la présence du C- néoformans.

Traitement : Amphotéricine B : 2,4 g par voie I.V. ; arrêtée au bout d'un mois à cause de la *toxicité hépatique* confirmée par la perturbation des tests usuels et par la biopsie qui a révélé de gros signes inflammatoires.

Evolution : malgré cet arrêt de thérapeutique, il n'existe plus aucune anomalie du L.C.R. ; et, cliniquement, le malade demeure définitivement guéri.

OBSERVATION N° 10 (mêmes auteurs)

Cet homme de 64 ans est malade depuis huit mois : céphalées, fièvre.

A l'entrée : il se plaint des céphalées, faiblesse marquée d'un membre inférieur ; F.O. : œdème papillaire bilatéral.

Traitement : il a reçu 2,8 g d'Amphotéricine B par voie I.V.

Evolution : l'amélioration clinique a été rapide mais le L.C.R. n'a été stérile qu'au bout de quatre mois.

OBSERVATION N° 11 (mêmes auteurs)

Un homme, âgé de 60 ans, se plaint de douleurs cervicales qui remontent à dix mois. Depuis quelques semaines, il est anorexique, il est fatigué, il voit double.

Traitement : 2,2 g d'Amphotéricine B, administrée par voie I.V. en deux mois.

Evolution : amélioration clinique et biologique. Il n'a été noté aucune anomalie au cours des six P.L. de contrôle, effectuées depuis sa sortie.

OBSERVATION N° 12 (SEABURY et DASCOMB), 1958, U.S.A.

Un malade âgé de 67 ans se plaint depuis mars 1956, des céphalées et des épisodes de confusion mentale. Trois mois plus tard, le tableau clinique s'est aggravé : changement de personnalité, hémiplegie droite.

A l'entrée dans le service, le malade est dans *le coma*. La P.L. retire un liquide hypertendu ; sucre : 0,13 g °/° ; albumine : 0,42 g °/° ; il existe d'innombrables levures encapsulées à l'examen direct du L.C.R.

Traitement. Après un essai thérapeutique par le sulfonamide (dont les doses ne sont pas indiquées), on institue l'Amphotéricine B : par voie orale à l'aide d'une sonde de Levine (400 mg toutes les deux heures) et par voie I.V. (1,66 mg par kg de poids par jour d'Amphotéricine B insoluble). Poids du malade non indiqué.

L'évolution est rapidement fatale ; le malade décède au sixième jour d'hospitalisation sans avoir manifesté de signes d'amélioration.

La vérification anatomique montre un envahissement massif par le C- néoformans, des méninges, reins et surrénales.

OBSERVATION N° 13 (mêmes auteurs)

Cet homme de 43 ans présente une cryptococcose cérébro-méningée ayant débuté brutalement par des céphalées et de la température depuis vingt jours ; à ces signes se sont ajoutés entre temps des troubles

psychiques caractérisés par une désorientation dans le temps et dans l'espace.

A l'entrée, le malade est *subcomateux* mais il existe peu de signes cliniques.

La P.L. ramène un liquide contenant des levures encapsulées; l'albuminorachie est à 3,24 g ‰.

Traitement : Amphotéricine B. Chez ce malade dont le poids n'est pas indiqué, on donne : 68 mg/kg par jour et par voie orale pendant trente-quatre jours; 1,07 mg/kg quotidien d'Amphotéricine B insoluble par voie I.V. pendant cent quinze jours; par la même voie, et pendant quatre-vingt-seize jours, 0,35 mg/kg d'Amphotéricine B soluble; pendant soixante jours, 0,28 mg/kg par voie I.M. par jour.

L'évolution est très satisfaisante : dès la fin de la première semaine, le malade est parfaitement conscient, et deux mois plus tard il est complètement guéri. L'albuminorachie est à 0,97 g ‰, les éléments blancs ne sont pas élevés.

OBSERVATION N° 14 (mêmes auteurs)

Depuis trois mois, ce malade âgé de 63 ans se plaint de la faiblesse des membres inférieurs, perte de la mémoire, et en outre d'un syndrome parkinsonien. Quelques jours avant l'hospitalisation, sont apparues une démarche ataxique et une incontinence d'urines. Les différentes P.L. effectuées montrent un liquide hypertendu, avec un nombre d'éléments augmenté, hypoglycorachie, hyperalbuminorachie; les examens en vue de découvrir quelque microbe sont négatifs.

A l'entrée, on effectue une pneumo-encéphalographie : le L.C.R. retiré contient d'innombrables levures identifiées au C- néoformans.

Traitement : pour ce malade dont le poids n'est pas indiqué, il a été administré l'Amphotéricine B comme suit :

- par voie orale : pendant trente jours (la dose n'est pas rapportée);
- par voie I.M. : 0,82 mg/kg par jour pendant trois mois;
- par voie I.V. : 0,57 mg/kg par jour pendant trois mois;
- par voie I.R. : 0,57-0,82 mg deux fois par semaine pendant deux mois.

La tolérance est satisfaisante; à noter, à la dernière I.R., une hémiparésie qui a duré soixante-douze heures.

L'évolution est très favorable : le L.C.R. devient normal au troisième jour du traitement; mais découragé, le malade quitte le service. Quand il revient très aggravé cinq mois plus tard, la P.L. montre : 24 éléments, albumine : 2,02 g ‰; glucose : 0,63 g ‰; nombreuses levures. Le traitement de nouveau entrepris est arrêté au bout de trois mois à cause de l'état cardiaque du sujet.

Le L.C.R. redevient normal; cliniquement, il persiste une parésie de la jambe gauche.

OBSERVATION N° 15 (mêmes auteurs)

Femme de 52 ans; sa maladie a débuté il y a un an : céphalées, troubles psychiques, ataxie, strabisme externe de l'œil droit, diplopie; F.O. : œdème papillaire bilatéral, ventriculographie : normale.

A l'entrée l'état général est médiocre ; malade subcomateuse, vomissements, rétention urinaire, abolition des réflexes tendineux aux membres inférieurs, tremblement des membres supérieurs.

F.O. : disques optiques pâles des deux côtés.

P.L. : albumine : 4,50 g ‰ ; il existe d'innombrables levures encapsulées.

Le traitement comporte l'Amphotéricine B comme suit :

— par voie I.V. : 1 mg/kg quotidien pendant vingt jours ; puis 0,54 mg/kg par la même voie pendant quatre-vingt-huit jours, ensuite à la même dose : tous les deux jours pendant soixante-quatorze jours (au total : six mois environ de traitement par voie I.V.) ;

— par voie I.M. : 0,31 mg/kg tous les deux jours pendant trois mois.

La tolérance est médiocre : on note en particulier des phlébites malgré l'héparine.

L'évolution se fait vers une amélioration très progressive.

Malade sortie, complètement guérie ; albuminorachie à 0,97 g ‰.

OBSERVATION N° 16 (mêmes auteurs)

Une femme de 34 ans présente comme symptômes principaux : céphalées, nausées et vomissements, faiblesse des membres inférieurs.

Traitement : Amphotéricine B donnée :

— par voie I.V. : 1 mg/kg par jour pendant cinquante-six jours ;

— par voie I.R. : 1 mg deux fois par semaine pendant deux mois ;

— par voie I.M. : 0,45 mg/kg par jour pendant plus de trois mois. (Le poids de cette malade n'est pas indiqué.)

La tolérance de l'antibiotique par la voie I.V. a été parfaite. A noter une paresthésie transitoire sur le domaine du nerf crural dans les deux membres inférieurs après les injections I.R.

L'évolution s'est faite vers une guérison rapide ; l'albuminorachie et la glycorachie sont normales.

OBSERVATION N° 17 (mêmes auteurs)

Un garçon âgé de 15 ans est hospitalisé pour un syndrome méningé grave dont les premiers symptômes remontent à deux semaines : nausées, vomissements, céphalées sévères, fièvre.

A l'entrée : délire, rigidité du rachis cervical ; F.O. : œdème papillaire bilatéral.

P.L. : liquide très hypertendu ; albumine : 0,58 g ‰ ; glycorachie très basse ; il existe plus de levures encapsulées que les éléments blancs.

Traitement : Amphotéricine B.

Ce garçon dont le poids n'est pas indiqué a reçu :

— par voie I.V. : 0,70 mg/kg quotidien pendant deux mois ;

— par voie I.R. : 0,70 mg par jour pendant dix-sept jours en raison de deux fois par semaine.

Le traitement a été interrompu par deux fois à cause de l'augmentation de l'azotémie ; d'autre part l'adjonction des anti-histaminiques

et de 25 mg d'hydrocortisone dans les perfusions, était nécessaire pour les rendre supportables.

Evolution. L'amélioration ne s'amorce que par le début des I.R. (alors que pendant les cinq premiers jours, pendant lesquels l'antibiotique était administré par la seule voie I.V., l'état du malade ne cessait de se détériorer).

Dès la quatrième semaine, le L.C.R. est normal; de temps en temps il présente des levures visibles à l'examen direct, mais qui ne cultivent pas. Cliniquement, regain progressif de poids. Actuellement malade définitivement guéri.

OBSERVATION N° 18 (mêmes auteurs)

Homme âgé de 72 ans : son histoire pathologique remonte à cinq mois par l'apparition au niveau du cuir chevelu d'une lésion qui a été considérée comme épithéliomateuse. Malgré la radiothérapie locale, cette lésion s'ulcère et s'étale.

Le malade est hospitalisé avec le diagnostic d'histioplasmose; il présente des lésions acnéiformes au niveau du thorax; il existe une ulcération profonde atteignant le périoste au niveau du cuir chevelu; d'autre part, bronchite asthmatiforme, emphysème.

Biopsie des lésions cutanées : cryptococcose.

P.L. : L.C.R. presque normal; albuminorachie : 0,92 g ‰.

Tests hépatiques très perturbés.

Traitement : Amphotéricine B :

— par voie I.V. : 1 mg/kg de poids pendant quatorze jours;

— par voie orale : 50 mg/kg de poids pendant vingt-six jours.

Evolution : au quatorzième jour le malade refuse les perfusions I.V. Son état s'aggrave sous l'antibiothérapie par voie orale. Il meurt six mois plus tard.

L'autopsie montre un envahissement massif de la peau, des os, du poumon, du foie, de la rate et du système nerveux central.

OBSERVATION N° 19 (mêmes auteurs)

Cet homme, âgé de 57 ans, est hospitalisé pour un syndrome méningé discret. Le pneumo-encéphalogramme et un ventriculogramme montrent un obstacle au niveau de la base du cerveau; on pratique un drainage ventriculaire continu. Du L.C.R. retiré, il pousse des levures identifiées au C- néoformans.

Le traitement par l'Amphotéricine B est institué quand le malade est dans un état grave.

Par voie I.V. :

— 1,25 à 1,50 mg/kg de poids pendant douze jours;

— 0,50 mg/kg pendant quinze jours.

On arrête les perfusions au quinzième jour à cause de l'augmentation de l'urée sanguine à 1,02 g ‰. On les reprend seize jours plus tard pour les continuer à doses très filées.

Malgré cette thérapeutique, l'évolution est fatale. Le malade meurt au bout d'un mois sans avoir montré aucun signe d'amélioration.

OBSERVATION N° 20 (GANTZ et NUETZEL), 1958, U.S.A.

Une femme de 32 ans est hospitalisée quelques jours après un accouchement normal, pour syndrome méningé.

A l'entrée : température à 37°5 C, céphalées, nausées et vomissements, raideur de la nuque, paralysie du VI gauche, ulcération en placard sur l'hémiface gauche apparue depuis six semaines.

P.L. : 200 mm d'eau; 51 éléments, sucre : 0,43 g °/oo; albumine : 0,84 g °/oo; chlorures : 145 mEq.

Les prélèvements de la lésion cutanée et le L.C.R. montrent la présence des levures encapsulées.

Traitement : après un échec de la Sulfadiazine donnée en raison de 3 g par jour pendant deux mois, on donne l'Amphotéricine B par voie I.V. : la malade a reçu au total 3,880 g associée à la *prednisone* en trois mois (du 18 au 29 janvier 1957 : 800 mg) (du 28 février au 11 avril 1957 : 3,050 g).

La tolérance est médiocre : leucopénie à 2.400 globules blancs, anémie à 8,5 g d'hémoglobine au bout d'un mois. Les vomissements, les céphalées, les frissons sont d'interprétation difficile à cause de leur présence avant le traitement.

Evolution : aggravation des symptômes sous la sulfadiazine : faiblesse des membres inférieurs; au F.O. : œdème papillaire bilatéral, vaisseaux hémorragiques, atrophie optique évidente. Mais au onzième jour de traitement par l'Amphotéricine B la guérison des lésions cutanées est complète, le L.C.R. est normal, l'œdème papillaire moins intense.

Rechute : un mois après le traitement, les symptômes réapparaissent : abolition des réflexes tendineux, paralysie du VII gauche, convulsions intenses, détérioration mentale; malgré plusieurs nouvelles cures d'Amphotéricine B la malade sombre dans le coma et meurt.

A l'autopsie : cerveau œdémateux, granulome cryptococcique de 2 cm³ obstruant le ventricule gauche; atteinte massive du cervelet; fourmillement de levures qui ne cultivent ni ne sont pathogènes pour la souris.

OBSERVATION N° 21 (BIDDLE et KOENIG), 1958, U.S.A.

Un homme de 32 ans est hospitalisé en mai 1956 pour nausées, vomissements, céphalées, anorexie, dont le début remonte à six semaines.

A l'entrée : malade dyspnéique, avec des arthralgies et un écoulement nasal purulent. La radiographie montre une image kystique au niveau de l'os frontal gauche; l'angiographie carotidienne montre un déplacement de l'artère cérébrale antérieure droite. Trépanation : on découvre un kyste contenant 100 ml d'un liquide clair, amicrobien; le L.C.R. contient 450 éléments; sucre : 0,37 g °/oo; albumine : 0,95 g °/oo; culture : levures C- néoformans. L'état du malade s'aggrave de plus en plus : anxiété, amaigrissement, tremblement des extrémités, strabisme, diplopie, paralysie du VII droit, opistotonos; P.L. : la glycorachie accuse une chute à 0,13 g °/oo.

Traitement : la cycloheximide donnée pendant cinq semaines (la dose n'est pas indiquée), n'entraîne aucune amélioration. L'amphotéricine B est donnée par voie orale à l'aide d'une sonde nasogastrique pendant treize jours; ensuite par la voie I.V. en raison de 90 à 100 mg par jour ou tous les deux jours pendant deux mois.

Le malade a eu en janvier et en mars deux nouvelles cures consécutives à des rechutes (en raison de 90 à 100 mg) tous les deux jours, la durée de ces cures n'est pas indiquée.

Toxicité : frissons, fièvre, étaient observés après les perfusions et duraient environ quatre heures.

Evolution : aggravation de la maladie pendant la durée du traitement par la cycloheximide et par l'Amphotéricine B par voie orale : coma, rétention d'urines, glycorachie à 0,08 g %/oo; en plus, paralysie flasque des membres inférieurs.

Par contre amélioration rapide par l'Amphotéricine par voie I.V. Sortie du coma au septième jour, disparition de la rigidité de la nuque, normalisation du L.C.R. au quatorzième jour, sucre : 0,63 g %/oo.

31 janvier 1957 -- soit quatre mois après la fin de la première cure -- *rechute* caractérisée par un coma d'installation rapide dont le malade sort après trois jours de traitement.

10 mars 1957, nouvelle rechute : le malade sort de l'hôpital en août 1957 très amélioré, mais avec des séquelles neurologiques sévères : démence, paraparésie flasque. Les P.L. de contrôle faites depuis sept mois sont normales.

OBSERVATION N° 22 (mêmes auteurs)

Un homme, âgé de 34 ans, présente depuis neuf ans la maladie de *Hodgkin*. En mai 1956, il a subi une laminectomie pour un syndrome de compression médullaire due à une tumeur extra-durale. Peu après une cure de radiothérapie profonde, il est admis dans le service, en novembre 1956, pour asthénie, céphalées, gros signes d'infection pulmonaire.

P.L. : 21 éléments; sucre : 0,39 g %/oo; présence de nombreuses levures encapsulées.

Le traitement, entrepris environ six mois après le début de la maladie, comporte l'Amphotéricine B.

Du 10 avril au 3 juin 1957 : 4,8 g par voie orale par jour.

Du 4 juin au 4 août 1957 : 80-100 mg par voie I.V. tous les deux jours, une fois par semaine 0,5-0,8 mg par voie I.R. (Soit environ 3 g par voie I.V. et 18 mg par voie I.R. en deux mois.)

Toxicité : nausées, asthénie, troubles de l'E.C.G. (non précisés) et surtout déficience hépatique ayant entraîné l'arrêt du traitement.

Evolution : aucune amélioration durant l'administration médicamenteuse par voie orale. Disparition des levures du L.C.R. au deuxième mois de traitement par voie I.V. A la sortie, malade complètement guéri. P.L. : 0 élément; sucre : 0,55. Guérison maintenue aux différents examens de contrôle pendant sept mois.

OBSERVATION N° 23 (NORMAN et MC CULLOUGH), 1958, U.S.A.

Un homme, âgé de 48 ans, est hospitalisé pour violentes céphalées, vomissements en jet; les troubles remontent à cinq ans. A l'entrée, malade nerveux, aphasique, ataxique avec tendance à tomber en arrière. Température à 38° C.

P.L. : grand nombre d'éléments, pression augmentée, hypoglycorachie. Il n'est trouvé aucun microbe. Six semaines plus tard, une nouvelle P.L. ramène un liquide contenant 91 éléments, sucre à 0,08 g, nombreuses levures encapsulées. La numération de la formule sanguine est normale.

Traitement : Amphotéricine B, 3 à 5 g par jour par voie orale pendant deux mois.

Evolution : si le L.C.R. ne contient plus que 60 éléments, si la glycorachie a remonté à 0,16 g, on ne note aucune amélioration clinique.

OBSERVATION N° 24 (mêmes auteurs)

Cette femme, âgée de 42 ans, est hospitalisée pour la neuvième fois depuis trois ans dans le service, pour nausées, vomissements, céphalées, anorexie, fièvre modérée. Entre temps, elle a été hospitalisée ailleurs où il a été trouvé du C- néoformans dans son L.C.R. Une tentative de traitement par la sulfadiazine pendant un an s'est soldée par un échec.

A l'entrée : très mauvais état général, photophobie; F.O. : œdème papillaire bilatéral.

P.L. : 60 éléments; sucre : 0,18 g; albumine : 0,99 g; liquide hypertendu.

E.C.G. normal; examen du sang et des urines normal.

Traitement : Amphotéricine B par voie orale (la dose et la durée du traitement ne sont pas indiquées).

Evolution : aucune amélioration.

OBSERVATION N° 25 (FITZPATRICK et RUBIN), 1958, U.S.A.

Un homme âgé de 56 ans, ancien mineur, *silicotique*, est hospitalisé pour céphalées durant depuis deux mois. D'autre part, depuis huit ans, il souffre d'une polyarthrite chronique.

A l'entrée : confusion mentale, rigidité de la nuque, hyperréflexivité tendineuse, nystagmus. F.O. : œdème papillaire bilatéral. P.L. : pression : 360 mm d'eau; 50 éléments; sucre : 0,10 g %; albumine : 1,20 g. Nombreuses levures encapsulées à l'examen direct et sur milieux de culture.

Traitement : Amphotéricine B : 500 mg, quatre fois par jour pendant cinq jours par voie orale.

L'évolution se fait suivant un tableau d'aggravation progressive. Le malade sombre dans le coma et meurt.

OBSERVATION N° 26 (mêmes auteurs)

Une femme de 31 ans est hospitalisée le 27 décembre 1956 pour céphalées remontant à sept mois. En outre, fièvre modérée, vomissements.

A l'examen : la nuque est rigide, il existe une paralysie du VII droit. P.L. : 290 mm d'eau; 189 éléments; sucre : 0,29 g °/oo; albumine : 0,74 g; présence du C- néoformans.

Traitement : Amphotéricine B par voie I.V.

Du 28 décembre 1956 au 14 février 1957, la malade reçoit environ 3,500 g. Ensuite, à partir du 14 février et pendant huit semaines 6 g., par voie orale par jour.

L'évolution set très favorable. Au quatrième jour du traitement, le L.C.R. ne contient plus de levures, le taux de glucose y est normal; les céphalées ont disparu au bout d'un mois. Au troisième mois, la P.L. montre un L.C.R. avec 2 éléments, les taux du sucre et des chlorures sont normaux.

Les contrôles successifs effectués depuis dix-huit mois ne révèlent aucune anomalie.

OBSERVATION N° 27 (mêmes auteurs)

Cet homme âgé de 45 ans est suivi depuis dix ans pour une méningo-encéphalite dont le diagnostic (cryptococcose) est connu depuis sept ans.

A l'examen, le 16 avril 1957, il existe une hémiparésie gauche, une impotence complète des membres inférieurs. P.L. : pression 112 mm; 72 éléments; sucre : 0,15 g °/oo; albumine : 5 g.

Il existe un œdème papillaire bilatéral au F.O.

Numération de la formule sanguine : 9.500.000 globules rouges; hémoglobine : 16 g; la moelle est normale.

Traitement :

— Actidione : 10 mg par jour pendant trois semaines à partir du 13 octobre 1949.

— Amphotéricine B :

par voie orale, 3 g par jour pendant deux semaines à compter du 22 avril 1957;

par voie I.M., 280 mg en deux semaines à partir du 16 avril 1957;

par voie I.V., 2,1 g environ en trois semaines (depuis le 16 juin 1957);

par voie I.R., 1 mg par jour pendant les cinq premiers de janvier 1958.

Evolution : l'amélioration s'amorce seulement après l'administration de l'antibiotique par voie I.V.; au troisième mois, le L.C.R. ne présente plus de levures, biologiquement on y trouve peu d'anomalies : 17 éléments, 0,40 g °/oo de sucre. Cliniquement, il persiste des séquelles neurologiques graves : paraplégie gauche; le malade marche en s'aidant de béquilles.

OBSERVATION N° 28 (SMITH), 1958, U.S.A.

Un homme âgé de 46 ans est hospitalisé le 1^{er} novembre 1956 pour hémiparésie gauche. L'interrogatoire apprend que les troubles neurologiques (nausées, vomissements, hallucinations visuelles et auditives) remontent à deux ans; ils sont attribués à une tumeur maligne du lobe pariétal droit confirmée ailleurs par une biopsie.

A l'entrée, il existe une paraplégie gauche, rigidité du rachis cervical. F.O. : dilatation pupillaire bilatérale. La radiographie du crâne montre des calcifications multiples.

Trépanation : il existe un blocage entre les 3^e et 4^e ventricules; on fait un drainage de décompression. L.C.R. : 11 éléments; sucre : 0,73 g; chlorures : 130 mEq.

Traitement : après échec de la Nystatine et la Tétracycline dont la dose n'est pas indiquée, on entreprend le traitement par l'Amphotéricine B le 6 décembre 1956 : le malade a reçu au total 2,100 g en quarante jours, en raison de 50 mg par jour par voie I.V.

L'évolution se fait rapidement vers la guérison amorcée dès le deuxième jour du traitement; le L.C.R. est normal à la fin du séjour en janvier 1958. Mais il existe un tremblement discret de l'hémicorps gauche. Visites de contrôle normales depuis un an.

OBSERVATION N° 29 (NORMAN et LOURIA), 1958, U.S.A.

Ce jeune homme de 23 ans présente une cryptococcose pulmonaire avec dyspnée, anorexie, sueurs nocturnes, adénopathie médiastinale, avec céphalées intenses.

Il est guéri après un traitement de huit mois par l'Amphotéricine B dont la dose n'est pas indiquée.

OBSERVATION N° 30 (LEE et coll.), 1959, U.S.A.

Femme de 42 ans, en bonne santé habituelle, est hospitalisée pour céphalées, fièvre avec frissons. Depuis six semaines, elle se plaint d'une polyarthrite, des adénopathies qui se sont ulcérées au niveau des avant-bras.

A l'entrée : la température est à 38°; il existe de grosses adénopathies multiples dont une profonde au niveau de l'hypochondre gauche. La malade présente, en outre, un *zona thoracique*.

Les radiographies montrent de nombreuses géodes au niveau du crâne et d'importantes adénopathies médiastinales. Les différents examens effectués ainsi que des biopsies confirment le diagnostic d'une *sarcoidose* associée à la cryptococcose osseuse, cutanée et méningée.

Numération de la formule sanguine : 10,3 g d'hémoglobine; 10.400 leucocytes dont 73 % neutrophiles; 27 éosinophiles. La moelle est envahie par le C- néoformans.

Traitement : Amphotéricine B par voie I.V. en raison de 25 à 75 mg par jour durant trente-quatre jours; ensuite, pendant vingt jours, 0,25 à 1 mg par kg de poids, associés à 50 mg d'*hydrocortisone* par jour.

La tolérance est remarquable, à ceci près qu'on assiste à une chute de l'hémoglobine à 8,6 g vers la fin du traitement et à une hypokaliémie.

L'évolution clinique se fait vers une évolution rapide : au neuvième jour, il reste très peu d'adénopathies; quatorzième jour : le malade est complètement guéri mais il persiste les lésions osseuses.

Rechute : trois mois après la sortie, asthénie, céphalées; à la P.L., le L.C.R. contient à nouveau des levures. La malade sort guérie au bout de vingt jours d'une nouvelle cure.

Cinq mois plus tard, après la stabilisation clinique, on effectue une splénectomie, l'ablation d'un gros nodule sarcoïdique et cryptococcique dans le ligament gastro-hépatique. Après cette intervention, la numération de la formule sanguine, le L.C.R. demeurent strictement normaux. La malade a repris ses activités habituelles.

OBSERVATION N° 31 (MARTIN et coll.), 1959, U.S.A.

Un homme âgé de 43 ans est hospitalisé pour céphalées, brèves périodes d'évanouissement remontant à sept mois.

A l'entrée, en juillet 1955, l'examen clinique ne révèle rien de particulier si ce n'est une obésité assez marquée.

P.L. : 57 lymphocytes, 158 polynucléaires; sucre : 0,35 g $\text{g} \text{ } ^\circ \text{ } _{100}$; albumine : 2 g. A la culture du L.C.R., on met en évidence du C- néoformans.

La numération de la formule sanguine ne montre pas d'anomalie.

E.E.G. : dysrythmie diffuse, mais maximale à gauche.

Traitement : après échec de la pyréthothérapie associée à la polymyxine administrée par voies I.M. et I.R. du 9 septembre 1955 à janvier 1956, on institue l'Amphotéricine B : d'abord par voie orale (4 g par jour pendant une semaine); ensuite par voie I.V. en raison de 25 à 100 mg par jour ou tous les deux jours pendant quarante jours. (Au total environ 1,525 mg par voie I.V.)

Toxicité : augmentation passagère de l'urée sanguine qui diminuait avec l'arrêt du traitement.

Evolution : l'amélioration est rapide, dès le quatrième jour de traitement par voie I.V., la culture du L.C.R. est négative. Les céphalées diminuent progressivement d'intensité, le malade quitte le service au bout de deux mois environ, complètement guéri.

OBSERVATION N° 32 (mêmes auteurs)

Un malade de 63 ans est hospitalisé le 4 mars 1957 pour céphalées occipitales, amaigrissement de 5 kg, vomissements. Le début des symptômes remonte à deux mois.

A l'entrée, le 4 mars 1957 : température à 38°; mauvais état général; tremblement des extrémités; réflexes tendineux très vifs; nystagmus; dysarthrie; râles diffus dans les deux champs pulmonaires.

Radiographie pulmonaire : il existe une masse au niveau du lobe moyen gauche (inflammatoire et amicrobienne d'après la biopsie).

P.L. : 34 éléments; sucre : 0,13 g $\text{g} \text{ } ^\circ \text{ } _{100}$; albumine : 2 g; chlorures : 6,50 g.

L'E.E.G. et les examens du sang sont normaux.

Traitement : Amphotéricine B,

- par voie orale : 4 g par jour pendant sept jours;
- par voie I.V. : 25 à 100 mg par jour, d'une manière discontinue pendant deux mois (au total 3,25 g);
- par voie I.R. : 0,75 à 1 mg une ou deux fois par semaine.

Il a été noté des phlébites, des céphalées, des frissons, qui étaient très sensibles à la diminution temporaire de la dose.

Evolution : si l'amélioration clinique est rapide depuis l'administration de l'antibiotique par voie I.V., le L.C.R. est seulement stérile après les injections par voie I.R. Le malade quitte le service en bon état général mais avec une anosmie séquellaire.

OBSERVATION N° 33 (mêmes auteurs)

Jeune femme, âgée de 24 ans, est hospitalisée le 18 juillet 1957 dans un état grave : malade subcomateuse; température à 37°6 C; à l'examen : rigidité du rachis cervical; diminution des réflexes cornéens; paralysie bilatérale de la V^e paire crânienne; atteinte modérée des VII^e, X^e et XI^e. La rate est palpable.

Dans ses antécédents, on retient la maladie de *Hodgkin* depuis quatre ans traitée par radiothérapie profonde et la moutarde d'azote.

L'interrogatoire apprend que les troubles remontent à trois semaines : amaigrissement, vomissements, photophobie et troubles de la déglutition.

On pratique une ventriculostomie gauche qui montre une dilatation des ventricules, on fait un drainage au cathéter. L.C.R. : 93 éléments; albumine : 0,75 g ^o/₁₀₀; sucre : 0,30 g ^o/₁₀₀; chlorures : 5,75 g.

Traitement : en deux cures, la malade a reçu environ 3,03 g d'Amphotéricine B, soit :

- du 25 juillet au 25 août 1957 (25-75 mg par voie I.V. par jour et 0,4 mg par voie I.R. : au total 1,8 g);
- en août 1958 et pendant trois semaines (655 mg par voie I.V. : au total 1,5 g).

Pendant les quinze premiers jours de traitement, l'urémie a été élevée de 0,22 à 0,88 g %, rapidement revenue à la normale avec la diminution de la dose.

Evolution : dès le premier mois de traitement, l'amélioration est nette : la glycorachie est normale à 0,6 g, le L.C.R. contient seulement 12 éléments. Cliniquement, la régression des signes neurologiques est progressive et la malade quitte le service avec comme seule plainte la baisse de l'acuité visuelle.

Rechute : en août 1958, soit neuf mois après, la malade rechute : céphalées, malaise, hémianopsie homonyme, paralysie du VII droit, anosmie, faiblesse des membres inférieurs; température 38° C. L.C.R. : 21 éléments; albumine : 0,60 g; sucre : 0,43 g; chlorures : 7,10 g; il existe de nombreuses levures.

Au bout d'un mois, la malade quitte le service nettement améliorée cliniquement; L.C.R. : 1 élément; albumine : 0,50 g; sucre : 0,56 g; chlorures : 6,93 g; mais la culture est positive.

OBSERVATION N° 34 (mêmes auteurs)

Cet homme de 58 ans est hospitalisé le 8 juin 1957 pour céphalées dont le début remonte à quatre mois.

L'examen clinique montre une légère surdité bilatérale.

P.L. : les éléments blancs sont élevés, mais la culture est négative; neuf mois plus tard le L.C.R. est très perturbé : 265 éléments; albumine à 1,40 g; sucre : 0,19 g $^{\circ}/_{100}$; chlorures : 7,34 g; il existe alors de nombreuses levures encapsulées.

E.E.G. : grosses anomalies (qui ne sont pas précisées).

L'examen du sang et des urines est normal.

Le traitement est institué neuf mois après le début de la maladie. Au total on administre 3,25 g d'Amphotéricine B à des doses journalières progressives de 25 à 100 mg par voie I.V. en quarante-neuf jours. Bonne tolérance, sauf une légère augmentation de l'urée sanguine au onzième jour.

L'évolution est très favorable : à la fin du premier mois du traitement, la glycorachie est normale, les cultures du L.C.R. sont négatives. Le malade quitte le service complètement guéri. Les examens de contrôle faits pendant un an ont été négatifs.

OBSERVATION N° 35 (mêmes auteurs)

Homme, 50 ans; fermier, est admis à l'hôpital en avril 1958 pour céphalées remontant à cinq semaines. L'interrogatoire apprend qu'il y a sept mois il a eu une infection rhino-pharyngée avec frissons et température à 39°. Dans ses antécédents, on retient notamment une otite chronique remontant à quatre ans.

A l'entrée, la température est à 39° C; au F.O., on note un engorgement des veines rétiniennes avec hémorragie au niveau de la choroïde nasale, œdème papillaire bilatéral.

P.L. : 168 éléments; albumine : 1 g; sucre : 0,43 g; chlorures : 6,51 g; nombreuses levures encapsulées.

E.E.G. : dysrythmie généralisée mais maximale au niveau de la région fronto-sylvienne.

Le traitement par l'Amphotéricine B comporte au total 3,4 g du produit : d'avril à juillet 1958, 25 à 75 mg par voie I.V. et 0,5 mg par voie I.R. par jour. Une deuxième cure en octobre 1958 : 12,5 à 50 mg par voie I.V. par jour.

Les perfusions sont assez mal tolérées. On note des convulsions et des frissons intenses malgré les anti-histaminiques; phlébites locales, en dépit de l'héparine; augmentation de l'urémie.

Evolution : grosse amélioration clinique et biologique marquée par les cultures du L.C.R. négatives, disparition des signes du F.O. au deuxième mois du traitement.

Rechute : octobre 1958, soit trois mois après la première guérison apparente; le malade est admis de nouveau dans le service pour céphalées, température à 39°5, œdème papillaire bilatéral au F.O.; P.L. : 11 éléments; sucre : 0,35 g $^{\circ}/_{100}$; les cultures du L.C.R. continuent à être positives contrastant avec la nette amélioration clinique après cette deuxième cure par l'Amphotéricine B.

OBSERVATION N° 36 (LITTMAN M. L.), 1959, U.S.A.

Cette jeune femme âgée de 21 ans (enceinte : deuxième trimestre) présente un syndrome méningé dominé par les céphalées depuis trois semaines. On apprend en outre qu'elle tousse depuis trois mois.

Elle a reçu au total 2 g d'Amphotéricine B par voie I.V. (le rythme n'est pas indiqué).

L'évolution se fait vers la guérison complète ; elle a accouché normalement à terme.

OBSERVATION N° 37 (même auteur)

Un homme de 39 ans se plaint d'une méningo-encéphalite chronique dont les signes remontent à six ans.

Traitement : Amphotéricine B : dose totale 1,350 g par voie I.V. (le rythme de perfusion n'est pas indiqué) ; 9,3 mg I.R.

Evolution très satisfaisante : aux contrôles successifs depuis deux ans, on ne note aucune anomalie.

OBSERVATION N° 38 (même auteur)

Homme, 41 ans, présente une méningite cryptococcique depuis six mois ; le taux des gammaglobulines sériques est bas.

Le malade reçoit 1,800 g d'Amphotéricine B par voie I.V., 13,3 mg par voie I.R. (les détails ne sont pas fournis).

L'évolution est fatale malgré le traitement.

OBSERVATION N° 39 (même auteur)

Un homme âgé de 30 ans souffre d'une méningo-encéphalite à C- néoformans dont le début remonte à un mois. Dans ses antécédents, on note : *maladie de Hodgkin*, rhumatisme cardiaque traité par les corticoïdes depuis deux ans.

Traitement : Amphotéricine B par voie I.V. : 500 mg au total : 0,14 mg en tout par voie I.R. (sans autre précision).

Bien que l'examen direct et la culture du L.C.R. deviennent négatifs, l'état du malade se détériore et il meurt.

OBSERVATION N° 40 (même auteur)

Cet homme de 60 ans présente une cryptococcose cérébro-méningée qui dure depuis douze mois ; il souffre aussi de la maladie de *Hodgkin*.

Comme traitement il a reçu au total 300 mg d'Amphotéricine B par voie I.V. et 2,1 mg par voie I.R.

Le malade meurt sans qu'aucune amélioration ne fût notée.

OBSERVATION N° 41 (même auteur)

Une femme, âgée de 57 ans, ataxique, souffre depuis six semaines d'une cryptococcose méningée. Le taux de ses gammaglobulines sériques est normal.

Le traitement est institué et comporte 1,500 g d'Amphotéricine B par voie I.V. (sans autres détails) et 8,4 mg par voie I.R. en sept fois.

Evolution rapide vers la guérison maintenue aux contrôles successifs effectués pendant un an.

OBSERVATION N° 42 (même auteur)

Cette femme de 60 ans présente, outre la maladie de *Hodgkin*, une méningo-encéphalite cryptococcique qui dure depuis trois mois.

Traitement :

1° Amphotéricine B par voie I.V., 1,400 g au total.

2° Régime : on diminue du régime, les vitamines du groupe de la thiamine.

L'évolution se fait vers une amélioration clinique très lente ; le L.C.R. est rapidement négatif.

OBSERVATION N° 43 (même auteur)

Un homme âgé de 31 ans se présente avec un syndrome méningé dont les premiers symptômes remontent à un mois.

Le taux des gammaglobulines sériques est bas.

Traitement :

1° Amphotéricine B : 2,500 g au total par voie I.V.

2° Diminution de la thiamine du régime.

3° Administration I.M. des gammaglobulines en raison de 0,45 cc par kg de poids et par semaine.

L'évolution est très satisfaisante : aux différents examens de contrôle, effectués pendant six mois, il n'a été noté aucune anomalie. Le malade a repris ses activités habituelles.

OBSERVATION N° 44 (même auteur)

Une femme de 55 ans est admise dans le service pour une méningo-encéphalite à C- néoformans qui a débuté il y a deux mois. Elle présente aussi une anémie *hémolytique*.

Son taux des gammaglobulines sériques est normal.

Le traitement comporte :

1° Amphotéricine B par voie I.V. : 2 g au total.

2° Diminution de la thiamine du régime.

3° Gammaglobulines par voie I.M. : 0,45 cc par kg de poids par semaine.

L'évolution s'est faite vers une guérison très rapide. La personne a repris ses activités habituelles.

OBSERVATION N° 45 (même auteur)

Une femme de 74 ans présente un syndrome méningé d'intensité moyenne qui dure depuis trois mois. Dans ses antécédents personnels, on souligne l'existence d'une *macroglobulinémie*.

Le taux des gammaglobulines sériques est très bas.

Le traitement comporte :

1° L'Amphotéricine B par voie I.V. : 1 g au total; par voie I.R. : 5,6 mg au total, soit 0,7 mg par jour pendant huit jours.

(Le rythme des perfusions ni la durée du traitement ne sont indiqués.)

2° Régime pauvre en thiamine.

3° Gammaglobulines : 0,45 cc par kg de poids par semaine.

Evolution : cliniquement, on assiste à une amélioration lente mais considérable. Le L.C.R. ne contient plus de levures.

OBSERVATION N° 46 (même auteur)

Un malade âgé de 37 ans souffre depuis six mois d'une méningo-encéphalite d'origine cryptococcique.

Son taux des gammaglobulines sériques est très bas.

Comme traitement, il reçoit :

1° Amphotéricine B : 900 mg au total par voie I.V. ; 3,5 mg au total par voie I.R.

2° Du point de vue diététique, on retire la thiamine du régime.

3° On administre les gammaglobulines par voie I.M. ; en raison de 0,45 cc par kg de poids et par semaine.

Bien que le L.C.R. redevienne rapidement négatif, l'état du malade se détériore et il meurt.

L'autopsie révèle la présence d'un granulome cérébral.

OBSERVATION N° 47 (FELDMAN), 1959, U.S.A.

Jeune femme âgée de 19 ans, *enceinte* (quatrième mois), est hospitalisée pour torulose méningée. Les premiers symptômes remontent à quatre mois : nausées, vomissements, céphalées, mis d'abord sur le compte des perturbations gravidiques. On pense ensuite à une tumeur de la fosse cérébrale postérieure quand le tableau pathologique s'aggrave : ataxie, paralysie du VI gauche, signe de Babinski positif des deux côtés, diminution des réflexes tendineux. Le diagnostic est seulement rectifié après la P.L. qui ramène un liquide trouble, contenant 150 éléments; albumine : 0,86 g ‰ ; sucre : 0,36 g ‰ ; d'innombrables levures encapsulées.

A l'entrée, le tableau clinique est identique à celui décrit ci-dessus. L'examen du sang montre une anémie à 9,4 g.

F.O. : important œdème papillaire bilatéral.

Traitement entrepris quatre mois après le début de la maladie :

— Amphotéricine B : les doses quotidiennes sont progressivement augmentées (de 25 à 75 mg par voie I.V.) en deux mois.

— Tétracycline : par voies I.M. et orale (la dose n'est pas indiquée).

— Transfusions sanguines isogroupes, thérapeutique martiale.

— Lors d'une deuxième cure à l'occasion d'une rechute, la malade reçoit 50 mg d'Amphotéricine B par jour par voie I.V. pendant un mois, associée au phénobarbital.

L'antibiotique est assez mal toléré : choc, hallucinations, convulsions, aggravation de l'anémie (chute de l'hémoglobine de 9,4 g à 7 g au quatorzième jour).

Evolution : l'amélioration est rapide; les signes du F.O. et les manifestations neurologiques disparaissent au bout de six semaines; le L.C.R. est normal.

Rechute : six mois plus tard, l'accouchement ayant normalement eu lieu, les troubles réapparaissent dominés par les convulsions épileptiformes et les céphalées. E.E.G. : dysrythmie diffuse. P.L. : liquide hypertendu, 64 éléments; albumine : 1,95 g ‰ ; il n'existe pas de levures.

Une nouvelle cure conduit très rapidement à la guérison.

N.B. — L'Amphotéricine n'a pas eu d'effet néfaste sur le fœtus.

OBSERVATION N° 48 (GIORGI et PUPO), 1959, Brésil

Un homme est hospitalisé pour céphalées intenses et vomissements; ces symptômes remontent à un an.

A l'entrée : malade apyrétique, apathique, nuque rigide.

F.O. : œdème papillaire bilatéral.

P.L. : méningite lymphocytaire à levures C- néoformans.

Traitement : Amphotéricine B par voie I.V. : le malade a reçu quatre séries de 10 perfusions chacune (2 g au total).

L'évolution clinique est très favorable mais la perturbation des éléments du L.C.R. régresse très lentement. Après une guérison maintenue pendant vingt mois, le malade meurt.

OBSERVATION N° 49 (mêmes auteurs)

Un homme est hospitalisé pour un syndrome méningé fébrile dont le début remonte à deux mois.

A l'examen : rigidité du rachis cervical, parésie du nerf moteur oculaire externe.

F.O. : œdème papillaire bilatéral.

P.L. : méningite lymphocytaire avec d'innombrables levures.

Le traitement est institué neuf semaines après le début et comporte au total 1 g d'Amphotéricine B donnée par voie I.V. Il n'a pas été noté d'incidents d'intolérance graves.

L'évolution se fait vers la guérison maintenue aux différents contrôles pendant onze mois.

OBSERVATION N° 50 (FITZPATRICK), 1960, U.S.A.

Femme de 48 ans, hospitalisée le 14 avril 1959 pour céphalées remontant à deux mois.

A l'entrée : malade subfébrile; raideur du rachis cervical; désorientation; vomissements.

P.L. : liquide hypertendu; 3 éléments; albumine : 0,45 g ‰ ; sucre : 0,30 g ‰ ; il existe d'innombrables levures encapsulées.

Le traitement, entrepris deux mois après le début de la maladie, comporte :

— Amphotéricine B par voie I.V. : 100 mg par jour ou tous les deux jours;

— associée à la *prednisone*.

L'évolution se fait rapidement vers l'amélioration clinique : céphalées complètement disparues au bout d'un mois; la glycorachie est normale; il existe de nombreuses levures à l'examen direct mais les cultures sont négatives.

A sa sortie, au bout de trois mois d'hospitalisation, il n'existe aucun signe neurologique. P.L. : pression à 120 mm d'eau; 1 élément; albumine à 0,29 g ‰ ; sucre : 0,52 g ‰ ; il existe du C- néoformans à l'examen direct; les cultures sont toutes négatives ainsi que les différentes inoculations à la souris.

OBSERVATION N° 51 (CARNECCHIA), 1960, U.S.A.

Cet homme, âgé de 32 ans, est hospitalisé le 7 janvier 1958 avec un tableau neurologique très chargé : démarche spastique, paraparésie, faiblesse des membres inférieurs; réflexes tendineux très vifs, polycinétiques; nystagmus; céphalées; il existe une grosse détérioration mentale : désorientation complète, absence de discernement. D'autre part : anorexie, eunurésie, pollakiurie.

On apprend que le début de ces symptômes remonte à deux ans; entre temps, un pneumo-encéphalogramme fait ailleurs a montré un blocage ventriculaire. Mais il n'avait jamais été trouvé de levures.

P.L. : 375 éléments; albumine : 3,60 g; sucre : 0,10 g ‰ ; chlorures : 7 g; il existe de nombreuses levures à l'examen direct.

Le traitement comporte, pour ce malade de 70 kg :

1° La mycostatine : 1 million d'unités, quatre fois par jour du 27 mars au 12 mai 1958.

2° L'Amphotéricine B : dans l'espace d'un an, le malade reçoit 4,82 g par voie I.V., répartis en quatre cures comme suit :

— 20 mai-19 juin 1958 : 20 à 60 mg par jour (total 1,21 g);

— juillet-septembre 1958 : 16-50 mg par jour (total 1,22 g);

— novembre 1958-janvier 1959 : 0,78 g. au total.

— mai-juin 1959 : par la veine fémorale, 1,61 g.

Les perfusions sont assez mal supportées : les nausées, les vomissements, les frissons, la fièvre apparaissent à la deuxième semaine; ils sont très atténués par les anti-histaminiques (Benadryl : 25 mg par perfusion). Par contre l'héparine ne peut rien contre les thrombophlébites avec des œdèmes qui ont contraint à recourir à la veine fémorale. L'urée (0,25 g ‰), l'anémie (à 9,5 g d'hémoglobine), l'hématurie disparaissent au bout d'un mois de suspension de traitement.

Evolution :

— Sous la mycostatine, on n'observe aucun changement.

— Avec l'Amphotéricine B :

a) Le L.C.R. s'améliore très rapidement; très tôt, il ne contient plus de levures; au bout d'un mois, il contient : 7 éléments, albumine : 2,38 g; et au deuxième mois : 22 éléments; albumine : 0,75 g ‰ ; sucre : 0,46 g ‰ ; chlorures : 7,20 g.

b) Par contre, l'état clinique ne cesse de se détériorer : la démence est sévère, le malade est un grabataire. Pendant qu'il reçoit encore sa quatrième cure, son état s'aggrave brusquement : température à 39°5, vomissements, urines très foncées, le foie est gros et mou. (Les tests hépatiques, l'urémie, les urines étaient normaux trois jours auparavant.) L'abdomen est ballonné, il est dyspnéique, choqué, et meurt trois jours plus tard.

Vérification anatomique :

— le cerveau est le siège d'une inflammation chronique avec une prolifération de la microglie;

— le foie : 3,115 kg, est congestionné, friable, tigré en surface et en profondeur sur la coupe; au microscope, il existe une intense infiltration centrolobulaire et une métaplasie modérée, ainsi que des signes de stase biliaire canaliculaire; en somme une dégénérescence étendue genre toxique;

— le rein : néphrose toxique avec pyélonéphrite ascendante;

— les surrénales présentent un piqueté hémorragique diffus.

OBSERVATION N° 52 (MEYER et BARRASH-MILTON), 1960, U.S.A.

Femme, 36 ans, hospitalisée le 26 décembre 1958 pour vertiges, céphalées, nausées. Les prodromes : toux, congestion rhino-pharyngée, remontent à deux semaines.

A l'entrée : asthénie, anorexie, dysarthrie, indifférence.

F.O. : œdème papillaire bilatéral, hémorragie au-dessus du disque à gauche.

--- Ventriculostomie : le cerveau est œdémateux, les ventricules élargis; le L.C.R. est xanthochromique; contient 22 éléments; sucre : 0,32 g ‰ ; albumine : 0,69 g; chlorures : 6,11 g ‰ ; la culture sera positive.

— E.E.G. : ondes lentes diffuses.

- Numération de la formule sanguine : 1.100 leucocytes, hémoglobine : 13,1 g.

Traitement : la malade reçoit au total 650 mg d'Amphotéricine B par voie I.V. en raison de 1,1 mg, puis 0,50 mg quotidiens par kg de poids pendant quarante-deux jours.

Les perfusions sont assez mal supportées : diplopie, paresthésie malgré l'aspirine. Anémie à 9,4 g d'hémoglobine au deuxième mois.

L'évolution se fait vers une guérison rapide. Au troisième jour du traitement, le L.C.R. est normal sauf la pression qui ne baisse qu'au trentième jour. Les signes du F.O., les troubles de l'E.E.G. disparaissent; la malade gagne 15 kg quand elle quitte le service.

OBSERVATION N° 53 (SMITH), 1960, U.S.A.

Un homme de 49 ans est hospitalisé pour céphalées épisodiques qui durent depuis deux ans. Il a été soigné ailleurs pour méningite bacillaire; ensuite par la sulfadiazine (doses non indiquées) et les iodures, après la mise en évidence du C- néoformans.

A l'entrée, le 25 novembre 1957 : état général médiocre; température à 38°; rigidité du rachis cervical; réflexes tendineux très vifs; Babinski positif à droite; ataxie; pas d'anomalie du F.O. : P.L. : 55 éléments; albumine : 0,61 g; glycorachie normale.

Le traitement comporte 2,5 g d'Amphotéricine B au total par perfusion I.V. en raison de 50 mg par jour pendant cinquante jours. Tolérance remarquable : à noter une légère hyperthermie pendant les perfusions; chute de l'hémoglobine de 13,2 à 10,7 g à la fin du traitement.

L'évolution se fait très progressivement vers la guérison avec une légère ataxie résiduelle. Les examens de contrôle effectués pendant un an ont été tous négatifs.

OBSERVATION N° 54 (même auteur)

Cette jeune fille âgée de 17 ans souffre depuis un mois de céphalées, avec photophobie, fièvre et vomissements.

Elle est admise dans le service le 14 mars 1959 dans un très mauvais état général : déshydratation modérée, candidose buccale et vaginale. Réflexes tendineux très vifs. F.O. : pupilles dilatées, œdème papillaire bilatéral.

P.L. : liquide clair, hypertendu; 162 éléments; albumine : 0,61 g; il existe d'innombrables levures encapsulées.

E.E.G. : ondes lentes centrées au niveau de la zone pariétale droite.

Traitement : Amphotéricine B par voie I.V. : 1,42 g au total en neuf semaines, donnée comme suit : 12,5 mg par jour pendant sept jours, 30 mg par jour pendant quatre semaines, 35 mg par jour pendant quatre semaines.

La tolérance a été médiocre : choc avec frissons, nausées, vomissements, céphalées ; chute de l'hémoglobine de 13 g à 9 g à la huitième semaine.

L'évolution se fait vers une guérison très progressive.

OBSERVATION N° 55 (même auteur)

Un homme âgé de 39 ans est hospitalisé le 3 avril 1959 pour tremblement du bras gauche, céphalées, nausées et vomissements dont le début remonte à cinq semaines ; ataxie depuis deux semaines.

A l'entrée : démarche ébrieuse, rigidité de la nuque.

P.L. : liquide hypertendu ; 874 éléments ; albumine : 1,64 g $\text{g } \text{‰}$; glucose : 0,21 g $\text{g } \text{‰}$; la culture sera positive.

E.E.G. : perturbations diffuses (non précisées).

Numération formule : 7.450 globules blancs, hémoglobine : 13,2 g %.

Traitement : l'Amphotéricine est administrée par voie I.V. : au total 5,73 g en trois mois environ répartis comme suit : lors d'une première crise de deux mois on donne des doses journalières progressives de 17-40-50 mg ; cinq semaines plus tard on donne 75 mg par jour pendant douze jours.

La tolérance est remarquable ; à noter cependant une anémie sévère à 6,8 g % d'hémoglobine à la fin du traitement.

L'évolution est très satisfaisante ; la guérison paraît certaine.

Rechute : cinq semaines plus tard ; la démarche est ébrieuse, les céphalées réapparaissent ; P.L. : éléments augmentés, hyperalbuminorachie, mais la culture est toujours négative.

Après une deuxième cure, le malade conserve une discrète ataxie, une légère incoordination des mouvements.

OBSERVATION N° 56 (STEIN et BURDON), 1960, U.S.A.

Un homme de 40 ans est hospitalisé en novembre 1956 pour céphalées et photophobie dont le début remonte à trois ans. Son passé pathologique est très chargé : spondylarthrose, *lymphosarcome* depuis six ans traité par radiothérapie profonde ; *prednisone* : 20 mg quotidiens depuis un an. Traumatisme crânien avec fracture il y a onze mois ayant laissé une surdité discrète séquellaire.

A l'examen : température à 38°5 C, adénopathies multiples, du point de vue neurologique, il n'existe pas de signes en foyer.

F.O. normal ; P.L. : 52 éléments ; glucose : 0,50 g $\text{g } \text{‰}$; albumine : 0,90 g $\text{g } \text{‰}$.

E.E.G. : dysrythmie diffuse prédominant à gauche.

Numération de la formule sanguine : 5 millions de globules rouges ; hémoglobine : 16,3 g % ; 9.900 globules blancs : 11 % lymphocytes.

Traitement : Amphotéricine B par voie I.V. : au total 920 mg en deux semaines (1 mg/kg de poids).

La tolérance est médiocre malgré l'aspirine : les perfusions sont suivies d'un prurit intense, il apparaît des phlébites et une thrombocytopénie.

Evolution : les lésions cutanées sont rapidement blanchies, les signes neurologiques disparaissent, le L.C.R. et l'E.E.G. sont normaux quand le malade quitte le service.

Rechute : une année plus tard, le malade est rehospitalisé : il présente de nombreuses ulcérations cutanées, une amyotrophie du bras gauche, une hémiparésie gauche. E.E.G. : signes d'irritation de la zone pariétale.

P.L. : le L.C.R. ne contient aucune anomalie, mais les lésions cutanées contiennent des levures encapsulées.

En dépit d'une nouvelle cure, mal supportée, le malade décède.

Autopsie : envahissement massif du cerveau, des reins et des surrénales.

OBSERVATION N° 57 (KATZ, 1960, U.S.A.)

Un homme de 34 ans est hospitalisé le 17 mars 1960 pour céphalées, toux, température rebelle à l'érythromycine.

A l'examen : malade asthénique, ne présente aucun signe neurologique. La radiographie pulmonaire montre une lésion du sommet gauche ; la bronchoscopie et la biopsie révèlent par erreur qu'elle est tuberculeuse.

P.L. : liquide hypertendu, 500 éléments, le L.C.R. contient des levures encapsulées.

Traitement : le malade a reçu au total 3,01 g d'Amphotéricine B par voie I.V., en raison de 50 à 90 mg par jour ou tous les deux jours.

Pour compléter ce traitement médical, on pratique une lobectomie supérieure droite trois mois après l'arrêt du traitement, on enlève un granulome mycosique.

La tolérance à l'Amphotéricine B a été médiocre : les perfusions étaient suivies de céphalées, d'une asthénie, d'une anappétence ; il a été observé des phlébites malgré l'héparine.

Evolution : malgré une apparence résistance de la souche à l'Amphotéricine B *in vitro* (6 γ /ml), l'amélioration est très rapide. La guérison, complétée après la lobectomie, est maintenue aux contrôles successifs pendant un an.

N.B. — Du granulome cryptococcique retiré, il a été vu d'innombrables levures mais qui ne cultivaient ni n'étaient pathogènes pour la souris.

OBSERVATION N° 58

(DROUHET, MARTIN, BRUMPT), 1961, Paris

Une femme âgée de 41 ans est hospitalisée à l'Hôpital Pasteur, le 10 avril 1959, avec le diagnostic de cryptococcose.

On apprend qu'elle a été opérée en 1958 pour un fibrome utérin (en réalité un *lympho-réticulo-sarcome*) ; qu'elle est soumise à un traitement

cortisonique pour polyarthrite chronique depuis un an. Le début de l'affection actuelle remonte probablement à cinq mois par un épisode grippal avec bronchite, suivi un mois plus tard par une folliculite au niveau du visage, une température en plateau à 38° C, leucopénie et granulopénie. On pense à une leishmaniose pour laquelle la malade reçoit la lomidine et la glucantime; le diagnostic de cryptococcose a été établi grâce à la biopsie des lésions cutanées.

A l'entrée : lassitude, visage défiguré par des lésions ulcérées très étendues, céphalées intenses, splénomégalie, examen neurologique négatif.

P.L. : liquide clair, légèrement hypertendu; albumine : 0,20 g %; sucre : 0,65 g; chlorures : 7,06 g; 220 éléments/ml identifiés au C- néoformans.

Formule sanguine : anémie à 3.000.000 d'hématies, leucopénie à 2.300 globules blancs; urée sanguine : 0,55 g; l'hémoculture est positive. A l'électrophorèse : forte augmentation des α_1 et α_2 ; légère diminution des γ globulines.

Traitement. On donne :

1° Amphotéricine B par voie orale 3,75 g par jour pendant huit jours; 280 mg au total par voie I.V. en raison de 25 à 30 mg par jour pendant vingt-cinq jours. On associe l'*hydrocortisone* : 25 mg dans le liquide de perfusion.

La tolérance est médiocre : transpiration abondante, frissons intenses aux doses élevées.

2° Actidione par voie I.R. : 5 à 10 mg par jour, parfaitement supportée.

L'évolution se fait vers une amélioration spectaculaire : dès la troisième perfusion, les lésions cutanées s'affaissent, pour guérir au dixième jour. Parallèlement, les migraines s'estompent; les cultures sont négatives au cinquième jour. Le L.C.R. s'améliore progressivement. La méningite est en bonne voie de guérison quand l'affection maligne primitive déclenche une nouvelle poussée suraiguë qui emporte la malade.

L'autopsie confirme : outre le sarcome réticulo-lymphoïde, des lésions cryptococciques au niveau de la rate, du foie et de la moelle osseuse.

OBSERVATION N° 59 (EMANUEL), 1961, U.S.A.

Un garçon âgé de 18 mois est hospitalisé le 21 août 1960, dans le coma. Les premiers symptômes remontent à un mois environ : frissons, grippe avec écoulement nasal, fièvre rebelle à la pénicilline.

A l'examen : température à 40° C; pupilles dilatées des deux côtés, indifférentes à la lumière; ptosis à gauche; mais rachis souple.

P.L. : liquide clair, légèrement hypertendu, 217 éléments; albumine augmentée; glucose normale.

Numération de la formule sanguine : anémie à 3.750.000 hématies, 8,1 g % d'hémoglobine, 8.100 leucocytes : 55 % neutrophiles.

La cuti-réaction à la tuberculine est positive; on pense alors à une méningite bacillaire et l'on donne : P.A.S., isoniazide, streptomycine, *prednisone*, jusqu'au troisième jour quand une nouvelle P.L. montre des levures encapsulées.

Le traitement comporte : Amphotéricine B en perfusion I.V. pendant quatre-vingt-sept jours en raison de 15 à 30 mg par jour ou tous les deux jours; 10 gouttes d'iodure de potassium, 0,5 ml d'héparine sont ajoutés dans chaque ballon de perfusion.

La tolérance est remarquable; à noter cependant une légère augmentation de l'urée sanguine au vingt-huitième jour.

L'évolution est satisfaisante; l'amélioration est progressive : au vingt et unième jour, la pléocytose est normale, au soixante-dix-septième l'albumine et au quatre-vingt-quatrième le glucose. La guérison est stable, maintenue jusqu'à présent.

OBSERVATION N° 60 (Mc MATH et HUSSAIN), 1961, Angleterre

Un garçon âgé de 4 ans est hospitalisé le 7 septembre 1960 pour vomissements, céphalées, nausées, douleurs abdominales, convulsions.

A l'examen : température à 37°8 C, enfant irritable, sans signes neurologiques décelables.

P.L. : 64 éléments; albumine : 0,10 g $\text{g} \text{ } ^\circ \text{ } _{100}$; glucose : 0,84 g $\text{g} \text{ } ^\circ \text{ } _{100}$; chlorures : 6,80 g $\text{g} \text{ } ^\circ \text{ } _{100}$. F.O. normal.

L'interrogatoire apprend que l'enfant a eu, six mois auparavant, une éruption au niveau du visage supposée mycosique, soignée avec succès par le Nystain. Une semaine avant l'entrée dans le service : un traumatisme crânien sans gravité qui a fait penser néanmoins à la possibilité d'un hématome sous-dural.

Traitement : Amphotéricine B par voie I.V. : 20 mg par jour; par voie I.R. 0,5 mg par jour (on ne connaît pas la durée du traitement). *Prednisone* : 5 mg par jour depuis l'entrée.

L'évolution est décevante : l'état de l'enfant s'aggrave, au septième jour il est obnubilé, sombre dans le coma; il apparaît un ptosis; F.O. : les pupilles sont dilatées; P.L. : 635 hématies/ml, 112 éléments blancs, sucre 0,10 g $\text{g} \text{ } ^\circ \text{ } _{100}$. L'enfant décède dans le coma.

La vérification anatomique montre un fourmillement de levures mais de rares leucocytes au niveau du cerveau; en outre il existe une broncho-pneumonie, une péricardite, une péritonite.

OBSERVATION N° 61 (AITKEN), 1962, Angleterre

Cette femme âgée de 26 ans, enceinte (quatrième mois), est hospitalisée pour céphalées intenses, diplopie, vertiges. Ces troubles remontent à sept mois; époque pendant laquelle la P.L. n'a montré comme anomalie qu'une augmentation des éléments.

A l'entrée : la P.L. révèle un grand nombre de levures; F.O. : œdème papillaire bilatéral.

Traitement : Amphotéricine B par voie I.V. (la dose n'est pas indiquée). Une première cure en janvier 1961 pendant douze jours; une deuxième cure en mai 1961 (à l'occasion d'une rechute). Les perfusions sont assez mal supportées : on note les nausées, céphalées, malgré l'aspirine. Anémie à 8,8 g d'hémoglobine. Une seule I.R. a été très mal supportée.

L'évolution est marquée par une normalisation rapide du L.C.R., mais l'œdème papillaire persiste pendant longtemps.

Trois mois après le traitement, il est pratiqué une césarienne pour souffrance fœtale causée par un décollement placentaire « purement accidentel » sans aucun rapport avec l'Amphotéricine B. On ne retrouve pas d'anomalies ni dans le sang du cordon, ni dans le liquide amniotique. La malade quitte le service quand la P.L. montre : 36 éléments; albumine : 1,20 g ‰; sucre : 0,68 g ‰. Culture négative.

Rechute mai 1961 : après cinq mois, la malade est rehospitalisée pour céphalées, vertiges, légère surdité. P.L. : 88 éléments; albumine : 2,25 g ‰; culture négative.

Une nouvelle cure entraîne une guérison rapide et stable.

OBSERVATION N° 62 (BUTAS), 1962, Canada

Cet homme de 33 ans, plombier, présente un syndrome méningé dont les premiers symptômes remontent à une semaine.

A l'entrée : malade somnolent. Le diagnostic est fait par la P.L. qui montre : 150 éléments, hypoglycorachie, hyperalbuminorachie.

Le traitement comporte l'Amphotéricine B par voie intraveineuse : au total 1,400 g (le rythme des perfusions, ni la durée du traitement ne sont indiqués).

La tolérance de l'antibiotique est parfaite.

L'évolution se fait vers une guérison rapide.

OBSERVATION N° 63 (même auteur)

Un homme de 76 ans se présente avec une cryptococcose cérébro-méningée greffée sur un *lymphosarcome*.

Il a reçu au total 1,375 g d'Amphotéricine B I.V. (sans autre pré-cision).

Après une première amélioration, le malade meurt après avoir été soigné de nombreuses fois pour des *rechutes* dont les détails ne sont pas indiqués.

OBSERVATION N° 64 (GOLDSTEIN et RAMBO), 1962, U.S.A.

Cette femme, âgée de 49 ans, est hospitalisée en décembre 1958 pour céphalées intenses, nausées, vomissements, dont le début remonte à deux ans. On apprend que depuis douze ans elle souffre de *rhumatisme chronique traité par les corticoïdes* depuis neuf ans. Le syndrome méningé actuel est apparu dix-huit mois après le début de la *triamcinolone* en raison de 12 mg par jour. D'autre part on note, quelques semaines avant l'entrée, un traumatisme thoracique avec fracture pluricostale.

A l'examen : malade borgne (ayant perdu l'œil gauche à l'occasion d'un autre traumatisme); nombreuses ulcérations cutanées; épais muguet buccal; 6° et 7° côtes fracturées à droite; douleur à la mobilisation des articulations; œdème bimalléolaire.

F.O. : œdème de la papille à droite.

P.L. : liquide hypertendu : 300 mm d'eau; albumine : 1,25 g °/°; sucre : 0,44 g °/°; 14 éléments; présence de levures encapsulées.

E.E.G. : signes de lésions diffuses au niveau de la région temporo-occipitale gauche.

Formule sanguine : 7.800.000 hématies; 61 % leucocytes, 2 % éosinophiles.

Traitement :

1° Trépano-ponction décompressive.

2° Amphotéricine B : 0,40 mg par kg de poids par voie I.V.; dose qu'on augmente progressivement à 0,50 puis à 1 mg par kg de poids par jour. D'autre part, 1 mg par voie I.R.

L'évolution est fatale au deuxième mois de traitement sans que la malade ait manifesté la moindre amélioration.

L'autopsie montre un envahissement massif des méninges, de la moelle et des poumons.

OBSERVATION N° 65 (DINTMAN), 1962, U.S.A.

Un homme de 58 ans est admis dans le service le 4 avril 1959 pour céphalées sévères remontant à un mois. Trois mois auparavant, il a subi une résection abdomino-périnéale pour *cancer du rectum*.

A l'entrée, l'examen neurologique approfondi est strictement négatif. F.O. : œdème papillaire bilatéral. La radiographie pulmonaire montre un infiltrat au niveau du lobe supérieur droit. Le diagnostic hésite entre une métastase cérébrale et une méningite bacillaire mais la P.L. montre : un liquide légèrement hypertendu; albumine : 0,80 g °/°; sucre : 0,15 g °/°; 500 éléments blancs, 20 hématies et de nombreuses levures encapsulées.

Traitement : le malade reçoit 995 mg d'Amphotéricine B au total par voie I.V. et en deux cures réparties comme suit : une première, avril-août 1959; une deuxième six mois plus tard à l'occasion d'une *rechute*. (On n'a pas plus de détails sur le rythme des perfusions.)

La tolérance est médiocre : céphalées, nausées, vomissements, hallucinations, agitations accompagnent les perfusions et durent quelquefois vingt-quatre heures; anémie sévère au bout de quelques semaines.

Un an après le début du traitement, soit six mois après la fin de la première cure d'Amphotéricine, le malade est réadmis à l'hôpital, se plaignant essentiellement d'une névrite optique qui a évolué rapidement vers une atrophie optique bilatérale entraînant une cécité définitive alors que le sujet suit une nouvelle cure tout aussi mal supportée que la première : cyanose, dyspnée, douleurs dans le dos, phlébites.

L'évolution s'est donc faite vers une première amélioration : disparition de l'œdème papillaire au troisième jour de traitement, les cultures du L.C.R. sont négatives au dixième jour mais les levures ne disparaissent à l'examen direct qu'au quatrième mois. (La glycorachie est normale : 0,55 g °/° à la même époque.)

Au moment de la *rechute*, la P.L. est normale : elle montre 2 éléments, sucre à 0,54 g °/°, pas de levures. Après la deuxième cure, le malade est amélioré mais conserve une cécité dont la cause reste à déterminer : toxicité de l'Amphotéricine B ? Complication de l'adénocarcinome ?

OBSERVATION N° 66

(RODRIGUEZ, SIERRA et RIVIERA), 1962, Mexique

Un homme de 33 ans se présente avec un syndrome méningé fébrile accompagné d'épistaxis.

On apprend que huit mois auparavant il a subi avec succès une dérivation porto-cave pour hypertension portale due à une *shistosomose hépatique grave*.

A l'examen : température à 37°5 C; ictère discret; F.O. : normal. On pense alors à une shistosomose cérébrale mais la P.L. montre : liquide hypertendu, trouble; albumine : 1,54 g °/oo; sucre : 0,27 g °/oo; nombreuses levures identifiées à C- néoformans.

Le traitement comporte l'Amphotéricine B par voie I.V. : 50 mg par jour pendant sept jours.

Le malade délire; présente un œdème papillaire bilatéral, une hémorragie rétinienne, une paralysie flasque du membre inférieur gauche et meurt au septième jour de traitement dans un tableau de convulsions généralisées.

L'autopsie montre : cerveau œdémateux, non purulent avec de nombreux microkystes cryptococciques; envahissement par le parasite de la rate, des surrénales, des reins, de l'estomac et des ganglions lymphatiques.

OBSERVATION N° 67 (COLLOMB et PHILIPPE), 1962, Dakar, Sénégal

(Observation due à l'obligeance du Professeur COLLOMB
et du D^r PHILIPPE :

(Service de Neurologie à Dakar au Sénégal)

Ce jeune homme âgé de 20 ans est hospitalisé le 26 novembre 1962 pour un syndrome méningé dont le début remonte à quinze jours.

A l'entrée : température à 38°2 C; mauvais état général mais malade parfaitement conscient; agité, dysphonique, déshydraté. Examen neurologique : quadriplégie avec abolition de tous les réflexes ostéo-tendineux et cutanés; pas de Babinski; paralysie de nombreux nerfs crâniens : ophtalmoplégie droite, atteinte du VI gauche, surdité bilatérale, atteinte bilatérale des IX^e, X^e, XI^e et XII^e paires avec paralysie totale de la déglutition.

Raideur du rachis cervical; rétention d'urines.

Foie et rate non perçus.

P.L. : liquide eau de riz, légèrement hypertendu; 90 éléments; albumine : 0,50 g °/oo; avec nombreuses levures identifiées à *Torulopsis néoformans*, retrouvées aussi dans les urines.

F.O. : pupilles nettes mais veines très dilatées.

E.E.G. : signes de sauffrance du tronc cérébral.

Traitement : réanimation, Amphotéricine B : une seule perfusion I.V. de 100 mg parfaitement supportée.

L'évolution est rapidement fatale : le malade meurt brutalement le 26 novembre 1962 après un clocher thermique à 41° C.

L'autopsie montre un cerveau dépoli, un infarctissement pulmonaire droit, la rate noirâtre, le foie congestif.

OBSERVATION N° 68 (FURTADO), 1962, Brésil

Un homme âgé de 27 ans est soigné pour une méningo-encéphalite à cryptococcus néoformans dont le diagnostic a été fait à l'examen direct et à la culture du L.C.R.

Il a reçu 1,029 g d'Amphotéricine B par voie I.V. (il n'est pas donné plus de détails sur le rythme des perfusions).

Les résultats biologiques et cliniques sont excellents. La guérison est maintenue quatorze mois après la sortie de l'hôpital.

DIAGNOSTIC

L'établissement rapide du diagnostic est très appréciable car il permet d'instituer un traitement précoce.

DIAGNOSTIC CLINIQUE

La symptomatologie clinique de la cryptococcose cérébro-méningée n'a rien de spécifique pour contribuer à l'établissement du diagnostic. Nous nous contenterons de rappeler que la toile de fond en est celle d'une méningite chronique à liquide clair lymphocytaire avec ou sans hypoglycorachie : devant un pareil tableau il y a lieu d'envisager d'abord et avant tout la méningite tuberculeuse qui est le diagnostic le plus fréquemment rencontré. Si le résultat de trois inoculations au cobaye et trois cultures du L.C.R. sur Löwenstein revient négatif, on peut exclure une affection bacillaire (SÉDALLIAN). On peut alors envisager : une neurobrucellose, une méningite traumatique, un envahissement néoplasique des méninges ; il faut avoir constamment à l'idée la possibilité d'une cryptococcose cérébro-méningée dont le poids du diagnostic repose avant tout sur les examens de laboratoire.

DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE

1^o *Signes de présomption*

— Troubles de l'hémogramme :

Pour LITTMAN et ZIMMERMAN, l'anémie, la leucocytose peuvent exister mais elles sont très modérées dans les cas de

cryptococcose pure et ne peuvent être retenues comme un élément diagnostique. L'hémogramme est sans perturbation; ce qui a le mérite d'éliminer une suppuration (E. BLANC, thèse, Lyon, 1954).

Sur 15 de nos observations où la numération de la formule sanguine est rapportée, on relève :

— 11 cas de cryptococcose isolée.

Dans 6 observations (nos 23, 24, 31, 32, 34 et notre obs.) on ne note pas d'anomalie.

Dans l'observation n° 59, on note une importante anémie à 3.750.000 hématies, 8,1 g % d'hémoglobine; une leucocytose à 18.100 dont 55 % de neutrophiles.

Dans 3 observations (nos 47, 52 et 55), il existe une anémie et une leucocytose modérées.

Dans l'observation n° 27 il existe une polyglobulie à 9.500.000 hématies, 16 g d'hémoglobine (la moelle étant normale par ailleurs).

— 4 cas de cryptococcose associée à une autre maladie.

Ici les anomalies sont surtout en rapport avec l'affection associée (obs. nos 1, 30, 56 et 58).

— Troubles du L.C.R. :

Le liquide est en général hypertendu; d'aspect clair, tout au moins au début de l'affection, il peut devenir trouble ou xanthochromique dans la suite.

La pléocytose est relativement modérée : elle varie de quelques éléments à 800, en majorité lymphocytaires.

L'albuminorachie est constamment élevée au-dessus de 0,40 g o/oo et peut atteindre des taux considérables : plus de 4 g pour Utz.

La glycorachie est en général basse; mais elle peut être normale au début de la maladie comme dans l'observation que nous rapportons.

Le taux des chlorures suit une évolution à peu près semblable à celle du glucose.

2° Signes de certitude

Le diagnostic de certitude est donné par la découverte du champignon.

— L'examen direct du culot de centrifugation entre lame et lamelle, de préférence avec une goutte de l'encre de Chine diluée, permet de voir les levures sphériques de 5 à 20 μ de diamètre; elles sont entourées d'une capsule claire.

— En culture, sur milieu de Sabouraud, on obtient l'identification du champignon : il pousse en colonies blanches et granuleuses en quarante-huit heures. Parfois, comme dans l'observation que nous rapportons, les premières cultures ne donnent une réponse qu'au bout de quatre à six jours. Un peu plus tard, ces colonies deviennent crémeuses, jaune sale.

Au microscope, on note un fourmillement de levures dont certaines bourgeonnent, mais on ne voit jamais de pseudo-mycelium vrai.

On le différencie des champignons non pathogènes par le fait qu'il pousse à 37° et surtout grâce à son pouvoir pathogène et à ses caractères biologiques.

— Pouvoir pathogène : l'animal de choix est la souris pour laquelle le C- néoformans est virulent par les voies d'inoculation intracérébrale, intraveineuse ou intrapéritonéale.

— Caractères biologiques : en aérobiose, par la méthode auxanographique, le C- néoformans utilise le glucose, le maltose, le saccharose et le galactose; mais pas le lactose ni le citrate de potassium. Le zymogramme est négatif : aucun des sucres suivants n'est fermenté : glucose, saccharose, galactose, maltose, raffinose.

3° *Les autres investigations*

L'hémoculture, le myélogramme, l'examen des urines, des selles de l'expectoration, peuvent révéler la présence des levures; mais ceci ne vient que confirmer le diagnostic fait grâce à la P.L., et donne une idée sur la dissémination de la maladie.

La biopsie peut être nécessaire dans certains cas de cryptococcose cérébro-méningée à forme tumorale.

Les phénomènes d'immunité sont essentiellement dominés par la présence de l'énorme capsule qui entoure le C- néoformans. DROUHET, SEGRETAIN et AUBERT ont montré que cette capsule est composée d'un polysaccharide visqueux formé d'acide

glycuronique, de mannose et de xylose et à l'abri duquel les levures se développent dans les tissus sans provoquer une réponse immunologique importante. Ce polyside capsulaire provoque une inhibition complète de l'action phagocytaire des neutrophiles sur les cryptocoques. L'absence des anticorps constatée dans la plupart des cas de cryptococcose peut donc s'expliquer par la présence et la persistance des quantités énormes de polysaccharides de C- néoformans dans le corps du malade; ce qui occasionne une « paralysie immunologique ».

De leur côté, ASCHNER et collaborateurs ont montré la présence, dans les cultures de cryptocoques, d'une amylase extra-cellulaire qui n'est pas non plus antigénique.

GORDON préconise une technique des anticorps fluorescents pour le dépistage d'agglutinines et les anticorps dans la cryptococcose, mais aucun auteur ne rapporte dans nos observations l'utilisation avec succès de cette méthode.

ÉVOLUTION

Traitée par l'Amphotéricine B, la cryptococcose cérébro-méningée évolue selon deux grands tableaux :

- d'une seule tenue : vers la mort ou la guérison ;
- compliqué soit par les séquelles, les rechutes et presque toujours par les accidents secondaires de l'antibiotique.

A. — ÉVOLUTION D'UNE SEULE TENUE

I. — VERS LA MORT

Parmi 24 décès, sur 69 malades traités, l'évolution s'est faite de cette façon dans 20 cas.

Nous retirons 8 cas où il existe une maladie associée, susceptible d'entraîner la mort par elle-même.

Observation n° 7 : diabète.

Observation n° 25 : silicose + polyarthrite chronique.

Observations n°s 39 et 40 : maladie de Hodgkin.

Observations n°s 58 et 58 : lymphosarcome.

Observation n° 64 : rhumatisme chronique.

Observation n° 66 : schistosomose hépatique grave.

Dans 12 cas où la mycose est isolée, nous envisagerons :

1° *L'évolution clinique*

— Dans 9 cas, les symptômes sont demeurés inchangés (obs. n°s 8, 12, 18, 19, 23, 24, 38, 46, 67).

— Dans 3 observations, les signes cliniques s'aggravent (obs. n°s 51, 60 et notre observation).

Neurologiquement, le syndrome méningé est plus intense; les signes de souffrance cérébrale apparaissent : paralysie des nerfs crâniens, réflexe cutané plantaire en extension, troubles de l'E.E.G., obnubilation, coma.

L'hypertension intracrânienne est accentuée et se manifeste en particulier par l'œdème papillaire.

Les troubles psychiques peuvent apparaître : désorientation, démence.

2° *L'évolution biologique*

Elle n'est pas toujours parallèle à l'évolution clinique (Utz); en effet, dans 10 observations où les résultats des P.L. sont rapportés, nous avons relevé :

— 3 cas (obs. nos 23, 46, 51) où il existe une normalisation plus ou moins complète des différents éléments du L.C.R., y compris la disparition des levures;

— dans 5 cas l'état du L.C.R. est stationnaire (obs. nos 12, 18, 19, 38, 67);

— chez 2 malades on note une aggravation du L.C.R. reflétée du reste par une détérioration du tableau clinique (notre observation et obs. n° 60).

Cette aggravation est manifestée par une chute brutale de la glycorachie (0,05 g °/oo dans notre observation, 0,10 g dans l'observation n° 10), au bout de huit jours de traitement.

Parallèlement, la pléocytose est augmentée, il apparaît dans l'observation n° 60 des hématies dans le L.C.R.

3° *Les tableaux de la mort*

Hormis le cas n° 51 où la mort survient au douzième mois du traitement, dans les autres, les malades décèdent avant le troisième mois; avant la sixième semaine d'après Utz, dans différents tableaux :

— le coma (obs. nos 8, 12, 20, 60);

— les convulsions (notre observation et obs. n° 20);

— confusion, démence, défaillance hépatique (obs. n° 51).

4° *Les causes de la mort*

— La gravité extrême de la maladie est, après les maladies associées, la cause la plus importante de la mort : URZ, LITTMAN.

Cette gravité peut être due à un envahissement massif de l'organisme comme le prouvent l'autopsie et la présence de levures dans divers prélèvements : urines, sang (obs. nos 12, 18, 51, 60 et notre observation).

Elle peut provenir du retard de la mise en route du traitement : il est intéressant de souligner que chez les 12 malades ci-dessus, à une exception près (obs. n° 67), le traitement a été entrepris dans une période variant entre cinq mois et cinq ans.

— Une administration défectueuse ou insuffisante de l'antibiotique.

Par voie orale (obs. nos 18, 23, 24) l'Amphotéricine B est totalement inefficace.

Dans l'observation n° 18, quatorze jours d'administration par perfusion I.V. ont été insuffisants pour guérir complètement le malade.

— La toxicité du médicament : nous avons relevé une seule observation (n° 51) où la mort par atteinte hépatique paraît avoir pour cause la toxicité de l'Amphotéricine administrée pendant un an.

II. — EVOLUTION D'UNE SEULE TENUE VERS LA GUÉRISON SANS SÉQUELLES

C'est en 1957 que la liste des guérisons de la cryptococcose cérébro-méningée est ouverte par APPELBAUM et SHTOKALKO (obs. n° 1); depuis cette date elle s'est allongée considérablement.

En 1961 DROUHET relève 28 guérisons sur 54 malades traités; URZ a obtenu 20 guérisons stables sur 36 cas.

Sur 69 observations que nous rapportons, nous avons retrouvé 34 guérisons, dont 31 ont suivi une évolution simple et sans séquelles (obs. nos 1, 2, 3, 5, 9, 10, 11, 13, 15, 16, 17, 22, 26, 29, 31, 34, 36, 37, 41, 42, 43, 44, 48, 49, 50, 52, 54, 57, 59, 62, 68).

Tous ces malades ont été suivis pendant une durée de un à six ans, laps de temps suffisant pour ne plus mettre en doute l'efficacité réelle de l'Amphotéricine B dans cette mycose.

1° *Le délai de guérison* se situe entre un et quatre mois dans la grande majorité des cas ; mais il peut atteindre six mois (obs. n° 15) ou huit mois (obs. n° 29).

2° *L'ordre de régression des symptômes.*

La plupart des observations que nous avons recueillies ne sont pas assez détaillées pour nous permettre d'établir un ordre chronologique de la disparition des signes pathologiques : cliniques ou biologiques. Cette régression est progressive et s'étale sur toute la durée du traitement. Utz qui a le mieux étudié cette évolution sur 36 malades affirme : « chez les sujets qui guérissent, l'amélioration est lente, progressive et se poursuit même après le traitement ». Néanmoins nous avons observé que :

— Du point de vue clinique.

Les lésions cutanées sont blanchies les premières quand elles sont associées à l'atteinte neuro-méningée (obs. nos 3, 5 et celle de DROUHET : obs. n° 58).

Les signes neurologiques : dans les cas très graves avec coma par exemple et où l'évolution sera favorable, la reprise de la conscience est rapide et se fait dès la première semaine (obs. n° 13).

Les autres symptômes : le syndrome méningé, les paralysies diverses, les signes cérébelleux, les signes psychiques, amorcent une amélioration plus ou moins précoce suivant les sujets, qui se poursuit progressivement.

Les signes paracliniques : au F.O., l'œdème papillaire ; à l'E.E.G., les signes de souffrance cérébrale suivent eux aussi une évolution semblable.

— Du point de vue L.C.R.

La disparition des levures à l'examen direct et à la culture est très précoce : elle peut survenir avant le quatrième jour du traitement (obs. nos 26, 28, 52).

Cependant certains auteurs (GANTZ, NUETZEL, FITZPATRICK, MARTIN et Utz) ont signalé un fait assez curieux : dans quelques cas, l'examen direct du L.C.R. continue à montrer la présence de levures après la guérison ; mais elles ne cultivent pas ni ne sont pathogènes pour la souris (obs. n° 50). Ce phénomène est diversement interprété : Pour FITZPATRICK et MARTIN, il existerait chez ces sujets deux souches de champignon dont la

seule pathogène serait sensible à l'Amphotéricine B ; alors que l'autre saprophyte ne serait pas détruite. Une autre hypothèse est d'imaginer qu'il s'agit d'une altération de la structure intime de la levure entraînant ainsi une modification de ses caractères Culturels sur milieux usuels.

Pour Utz, chez les malades de cette catégorie où la guérison est maintenue au bout d'une année de surveillance, il faut considérer ces organismes comme définitivement morts.

Les différentes composantes du L.C.R. suivent une amélioration plus lente encore d'après Utz qui ajoute : hormis la négativation de la culture, on ne peut s'attendre à trouver des valeurs absolument normales des différentes composantes du L.C.R. à la fin du traitement.

Chez 31 malades ayant survécu à leur mycose, Utz rapporte les chiffres suivants obtenus à la fin du traitement :

pression en mm d'eau (100 — 340), soit 180 en moyenne ;

pléocytose : cellules/ml (0 — 182), soit 12 en moyenne ;

albuminorachie : g ‰ (0,10 — 1,89), soit 0,82 en moyenne ;

glycorachie : g ‰ (0,18 — 1,12), soit 0,54 en moyenne.

La glycorachie chez les malades atteints de diabète est relativement plus élevée que chez d'autres qui présentent une cryptococcose isolée. D'autre part le glucose est l'élément qui semble s'améliorer plus rapidement, même chez les malades qui ont évolué vers la mort (SEABURY, DASCOMB et Utz).

B. — ÉVOLUTION COMPLIQUÉE

I. — STABILISATION AVEC SÉQUELLES

Dans certains cas, même si l'évolution mycologique est parfaite, il persiste cliniquement des séquelles plus ou moins sévères.

Sur les 69 malades traités, nous avons retrouvé 12 cas améliorés avec des séquelles (obs. n^{os} 4, 6, 21, 27, 28, 32, 35, 45, 53, 55, 65).

LITTMAN les attribue à des lésions irréversibles déterminées au niveau du système nerveux central, dues à une mise en

route tardive de la thérapeutique. C'est ce que nous avons essayé de vérifier en établissant la liste suivante :

Séquelles observées	N° de l'obs.	Temps écoulé avant le traitement
<i>1° Séquelles neurologiques :</i>		
hémiplégie	6	8 ans
paraplégie	27	10 ans
parésie de la jambe gauche . . .	14	3 mois
paraparésie flasque	21	2 ans
tremblement de l'hémi-corps . . .	28	2 ans
anosmie	32	2 mois
<i>— Séquelles cérébelleuses :</i>		
démarche chancelante, vertiges . .	4	5 ans
ataxie	53	2 ans
ataxie	55	1 mois et demi
incoordination des mouvements . .	55	1 mois et demi
<i>2° Séquelles psychiques :</i>		
démence sévère	21	1 mois et demi

II. — LES RECHUTES

Même sous l'Amphotéricine B, la cryptococcose conserve sa caractéristique essentielle qui est d'évoluer d'une manière capricieuse signée par des rémissions entrecoupées des périodes d'aggravation. Ce qui rend extrêmement difficile l'évaluation de toute thérapeutique.

Sur 21 malades initialement guéris et suivis par Urz pendant au moins un an, il a enregistré 11 rechutes; soit environ une proportion de 46 %.

Nous avons relevé 12 cas où ce phénomène est rapporté (obs. n°s 4, 20, 21, 30, 33, 35, 47, 55, 56, 61, 63 et 65).

1^o *Date de leur apparition*

— Par rapport au début de la maladie :

Dans 3 cas, le traitement était entrepris après le cinquième mois du début présumé de la maladie (obs. n^{os} 4, 56, 61).

Dans les 8 autres où ce délai est indiqué, il varie entre un et quatre mois.

Il semble donc que les rechutes ne soient pas liées particulièrement à une mise en route tardive de la thérapeutique.

— Par rapport à la fin du traitement initial :

Dans un cas (obs. n^o 2) elle survient au trentième jour.

Dans 4 cas (obs. n^{os} 4, 33, 47 et 56) entre les neuvième et douzième mois.

Dans les 7 autres, elle survient entre les troisième et sixième mois.

La période de rechutes se situerait donc dans les douze mois qui suivent une apparente guérison initiale, avec une nette fréquence entre les troisième et sixième mois.

2^o *Les rechutes et la dose de l'Amphotéricine préalablement administrée*

Les grosses quantités de la drogue, la prolongation de la durée du traitement ne semblent pas, d'après les données actuelles, offrir un espoir d'empêcher la mort ou de prévenir la rechute après une amélioration initiale (Utz).

En effet, nous avons relevé que chez les 12 malades ci-dessus, la voie d'administration ayant été I.V. pour tous :

— 9 ont reçu plus de 1,300 g (1,375-3 g);

— 3 seulement ont eu moins de 1 g (600-920 mg).

En ce qui concerne la durée du traitement initial, sur 11 cas où elle est indiquée :

— 6 ont été soignés pendant plus de deux mois (obs. n^{os} 4, 21, 35, 47, 55, 65);

— 5 pendant moins de deux mois (obs. n^{os} 20, 30, 33, 56, 61).

3^o *Les rechutes et les maladies associées*

Bien que Utz affirme le contraire, il nous semble que les maladies associées soient une cause qui prédispose aux rechutes ;

dans 5 cas sur 12 on peut noter :

- observation n° 30 : une sarcoïdose ;
- observation n° 33 : maladie de Hodgkin ;
- observations n°s 40 et 63 : lymphosarcome ;
- observation n° 65 : adénocarcinome.

4° *Sous quelles formes se présentent les rechutes*

— Cliniquement, on retrouve tous les signes d'une méningo-encéphalite subaiguë dont le tableau est plus ou moins sévère avec : asthénie, malaise, nausées et vomissements, céphalées, paralysies diverses, vertiges, troubles de la marche.

Au F.O. : l'œdème papillaire est inconstant ; il en est de même des troubles observés à l'E.E.G.

Rarement, on assiste à une rechute brutale avec coma d'installation rapide (obs. n° 21).

— Du point de vue L.C.R. : dans la plupart des cas, la P.L. révèle la présence des levures et une perturbation plus ou moins accentuée des différentes composantes du L.C.R.

Mais certains auteurs ont rapporté des rechutes avec un liquide strictement amicrobien (obs. n°s 4, 47, 55, 61, 65).

D'autres fois, la culture est positive mais les autres éléments du L.C.R. sont normaux (obs. n°s 30, 56, 65).

5° *Avenir des malades ayant présenté une rechute*

Après une ou plusieurs nouvelles cures, nous avons constaté que les résultats définitifs ne sont pas très brillants :

- 3 guérisons seulement (obs. n°s 30, 47, 61) ;
- 6 stabilisations (obs. n°s 4, 21, 33, 35, 55, 65) ;
- 3 décès (obs. n°s 20, 56, 76).

On peut donc penser que la survenue des rechutes est d'un pronostic relativement mauvais.

Les preuves de la guérison

Nous avons essayé vainement de retrouver dans la littérature les preuves d'une guérison certaine de la cryptococcose cérébro-méningée.

Dans le cadre de notre enquête, Utz nous déclare : d'une part on ne peut s'attendre à trouver des valeurs normales des différents éléments du L.C.R. (autre que la culture négative) à la fin du traitement même chez les malades qui ont été parfaitement guéris. D'autre part, jusqu'à maintenant les rechutes surviennent toujours dans les douze mois qui suivent la guérison initiale. On peut en conséquence considérer comme définitivement guéris les malades dont le L.C.R. est amicrobien, et qui n'ont pas présenté de rechute durant l'année qui suit la fin de la thérapeutique.

En somme il n'existerait pas à l'heure actuelle de preuves scientifiques d'une guérison ; et, par conséquent, la survenue des rechutes demeure quasi imprévisible.

III. — ACCIDENTS DUS A LA TOXICITÉ DE L'AMPHOTÉRICINE B

1° *En perfusion I.V.*

— Le choc cardiovasculaire vient au premier plan ; plus ou moins intense, selon la tolérance individuelle, il s'accompagne de l'un ou plusieurs des signes suivants : les frissons, la fièvre, les céphalées, les nausées, les vomissements, la transpiration, la cyanose, les hallucinations, les convulsions, les myalgies diffuses. Il survient pendant ou après la perfusion et dure de quelques heures à une journée (obs. nos 17, 20, 21, 22, 32, 35, 47, 51, 53, 54, 57, 58, 61, 65 et notre observation).

L'interprétation de ces troubles reste encore dans le domaine des hypothèses. Certains auteurs, dont GANTZ et NUETZEL, sans les mettre formellement en doute, estiment qu'il est délicat de les attribuer à la seule toxicité de l'antibiotique puisque la plupart d'entre eux entrent dans le tableau clinique de la cryptococcose. DROUHET, LITTMAN, UTZ rappellent seulement que ce choc est d'autant moins intense que les doses sont faibles et les perfusions plus lentes.

En réalité, le problème est de savoir si l'Amphotéricine B détermine ce choc par sa propre toxicité, dans quel cas on devrait le reproduire expérimentalement chez l'animal et l'homme sains. Or il est intéressant de souligner que dans les études expérimentales de DROUHET sur le chien et le lapin ces incidents

ne sont pas rapportés. Aussi le Professeur J.-P. GARIN propose-t-il (1) de le dénommer, en attendant la preuve contraire, choc « mycosique » ou « mycolytique » pour le rapprocher du choc bactériémique (2); accident de lyse microbienne que l'on peut observer au cours de la fièvre typhoïde traitée par le chloramphénicol ou la septicémie à *E. coli* traitée par la colimycine. Cette hypothèse expliquerait alors pourquoi ce choc est d'autant moins intense que les doses administrées initialement sont minimales.

— Les phlébites s'observent dès la deuxième semaine et peuvent, dans certains cas (obs. n° 51), nécessiter un recours à la veine fémorale (obs. n°s 15, 32, 35, 51, 56, 57, 65).

— La toxicité rénale se manifeste par une rétention azotée isolée sans atteinte apparente des autres fonctions rénales (glomérulo-tubulaires). L'azotémie peut atteindre des taux assez élevés : plus de 1 g; en particulier lorsque les doses quotidiennes de l'antibiotique atteignent ou dépassent 1 mg/kg (obs. n°s 1, 17, 19, 22, 31, 34, 35, 59). Cette rétention azotée diminue quand on restreint les doses, elle disparaît complètement sans laisser des séquelles à l'arrêt du traitement. On sait que l'élimination de l'Amphotéricine se fait surtout par la voie rénale mais le mécanisme pathogénique de cette azotémie reste encore obscur. Les travaux expérimentaux de Utz aux U.S.A. n'ont pas encore abouti à des conclusions précises.

— Du point de vue hépatique, CARNECHIA (obs. n° 51) rapporte une défaillance hépatique fatale due à la toxicité de l'Amphotéricine B administrée pendant un an. Dans 2 autres observations où elle est signalée, l'atteinte du foie s'est manifestée par la perturbation des tests classiques, confirmée par la biopsie (obs. n°s 9, 22).

— L'atteinte du tractus gastro-intestinal se traduit par une gastro-entérite hémorragique et des mélènas. Les Laboratoires Squibb et DROUHET les ont reproduits expérimentalement chez le chien.

(1) Société française de mycologie médicale. Réunion provinciale le 25 mai 1963 à Lyon.

(2) Le problème du choc bactériémique au cours des avortements. Gabriel PANIZIAN (thèse 1963 à Lyon).

Dans une seule observation (n° 1), nous avons relevé des selles dysentériques.

— Du point de vue sanguin : d'après LITTMAN, l'Amphotéricine B n'est pas toxique pour la moelle osseuse mais dans certains cas il peut apparaître une anémie que SMITH attribue à une action directe de l'antibiotique sur le globule rouge.

L'anémie peut s'observer à partir de la deuxième semaine du traitement : elle est hypochrome, ferriprive pouvant atteindre 6,8 g % d'hémoglobine. Sa correction est facile par des transfusions sanguines isogroupes et un traitement martial (obs. n°s 20, 30, 47, 51, 52, 53, 54, 55, 61, 65 et notre observation).

La leucopénie est rare (obs. n° 20).

Une thrombocytopénie (obs. n° 56 et notre observation).

Une hypokaliémie (obs. n° 30).

— Parmi les accidents neurologiques, nous avons noté :

Une paresthésie transitoire au niveau des mains (obs. n° 52).

Paralysie par une atteinte de la plaque motrice : HABER et JOSEPH rapportent l'observation d'un malade atteint d'une cryptococcose pulmonaire isolée qui, au quatorzième jour d'un traitement par l'Amphotéricine B à 30 mg I.V. par jour, a présenté les signes suivants : une parésie flasque des bras et des membres inférieurs, une paralysie des muscles respiratoires avec une cyanose intense. La vérification anatomo-pathologique a montré que cette paralysie provenait d'une atteinte élective de la jonction neuro-musculaire.

Une cécité par atrophie du nerf optique (obs. n° 65). En réalité, chez ce malade présentant un adénocarcinome ancien il est difficile d'attribuer cette atteinte du nerf optique à l'antibiotique, une métastase étant susceptible de déterminer une pareille lésion.

— Les autres accidents secondaires sont rares :

Diplopie (obs. n° 52).

Prurit (obs. n° 56 et notre observation).

2° Par la voie intrarachidienne

Les céphalées, les nausées, les vomissements sont plus intenses encore ; il existe une baisse de l'acuité visuelle et des douleurs aux mollets (Utz). Nous avons relevé en outre :

Une hémiparésie transitoire (obs. n^{os} 14 et 72).

Une paresthésie dans le domaine du nerf crural (obs. n^o 16).

En résumé : les effets secondaires de l'Amphotéricine B rapportés chez 27 malades se répartissent ainsi :

Type de la réaction	Nbre de cas	Remarques
Choc	15	d'intensité très varia-
Rétention azotée	9	[ble
Anémie	10	
Phlébites	7	
Hépatite	3	dont une mortelle
Paresthésie transitoire	2	un cas par voie I.R.
Atrophie du nerf optique	1	chez un cancéreux
Hémiparésie transitoire	1	par voie I.R.
Leucopénie	1	
Thrombocytopénie	2	
Diplopie	1	
Hypokaliémie	1	
Melæna fugace	1	
Prurit	2	

3^o Prévention de ces accidents

Il faut souligner que ces accidents sont d'intensité variable selon les malades, qu'ils sont réversibles et surtout qu'il est facile de les éviter, tout au moins de les atténuer au maximum. Pour cela il est recommandé :

1^o d'administrer des doses très progressives débutant à 0,1 mg par kg de poids en perfusion très lente; et augmenter progressivement jusqu'à la dose optimale : 1 mg/kg qu'on répète tous les deux jours;

2^o de donner l'aspirine ou les anti-histaminiques un quart d'heure avant les perfusions;

3^o Mieux, d'adjoindre de l'hydrocortisone dans le ballon de perfusion ainsi que de l'héparine; cette dernière a pour rôle de prévenir les phlébites;

4^o si, malgré ces mesures, les accidents continuent, arrêter le traitement provisoirement pendant trois à cinq jours.

PRONOSTIC

Malgré l'Amphotéricine B, la mortalité de la cryptococcose cérébro-méningée reste importante : 20 % d'après LITTMAN; 24 décès sur 69 malades que nous rapportons. Nous avons essayé de dégager quelques éléments susceptibles d'influencer le cours de cette évolution.

1° *Les maladies associées*

Sur 18 cas où elles sont signalées, nous avons relevé :

- 10 décès (obs. nos 7, 25, 39, 40, 45, 56, 58, 64, 66, 76);
- 3 stabilisations (obs. nos 58, 33, 45);
- 5 guérisons (obs. nos 3, 5, 22, 30 et 42).

Le rôle néfaste de ces maladies proviendrait du fait qu'elles sont débilitantes pour l'organisme dont elles diminuent la résistance; pour la maladie de Hodgkin en particulier et pour LITTMAN, elle serait à l'origine des variations biologiques dans le milieu intérieur, qui seraient favorables à l'évolution des levures.

2° *Un traitement cortisonique préalable à l'éclosion de la maladie*

Sur 147 cas de cryptococcose recueillis depuis 1950 (date de l'apparition des corticoïdes), GOLDSTEIN et RAMBO ont relevé 8 ayant été soumis à un traitement cortisonique préalable pendant une durée de dix jours à un an. De notre côté, nous avons retrouvé 8 cas dont 6 décès (obs. nos 3, 39, 58, 60, 64 et notre observation).

Si l'expérience montre que la cortisone est un facteur prédisposant pour les mycoses viscérales (comme pour les autres maladies virales et bactériennes du reste), certains auteurs, dont Urtz, estiment qu'en fait, il est extrêmement difficile de dégager la part de responsabilité qui revient à la corticothérapie et à l'affection pour laquelle on l'a instituée.

3° *La précocité du traitement*

D'après LITTMAN, on peut affirmer que grâce à l'Amphotéricine B le pronostic de la cryptococcose cérébro-méningée (sauf pour les cas « fulgurants ») n'est plus sombre à l'heure actuelle; à condition d'entreprendre précocement le traitement. Sinon, même si la guérison est obtenue, elle se fait au prix de graves séquelles neurologiques.

Sur 44 cas de cryptococcose isolée où le délai entre le début de la maladie et celui du traitement est indiqué, nous avons relevé :

- Sur 20 malades soignés avant le cinquième mois,
 - 12 guérisons (obs. nos 9, 13, 17, 32, 36, 43, 47, 49, 50, 52, 54, 59);
 - 5 stabilisations (obs. nos 14, 21, 35, 55, 65);
 - 3 décès soit 15 % (obs. nos 20, 60, 67).
- Sur 24 malades traités après le cinquième mois,
 - 10 guérisons (obs. nos 2, 10, 11, 15, 26, 31, 34, 37, 48);
 - 5 stabilisations (obs. nos 4, 27, 28, 45, 53);
 - 9 décès soit environ 37 % (obs. nos 8, 12, 18, 23, 24, 38, 46, 51 et notre observation).

4° *L'âge*

EVANS et FURCOLOW analysant les résultats obtenus sur 22 malades soignés à la « Kansas City Station », attirent l'attention sur le rôle joué par l'âge sur le pronostic de la cryptococcose : un seul décès sur 10 sujets âgés de moins de 50 ans; 7 décès sur 12 âgés de plus de 50 ans.

Nous avons retrouvé, sur 66 observations où l'âge des malades est indiqué :

- 15 décès sur 46 chez les moins de 50 ans;
- 8 décès sur 20 chez les plus de 50 ans.

Il est très probable que cette différence de mortalité relève d'une plus grande perméabilité de la barrière méningée à l'Amphotéricine B chez les sujets plus jeunes.

Chez 5 malades âgés de moins de 20 ans, on note :

- 4 guérisons (obs. n^{os} 17, 47, 54, 59);
- 1 seul décès (obs. n^o 60 : enfant de 4 ans qui était dans un état très grave).

5^o *La gravité de l'affection*

FURCOLOW insiste sur le fait que les malades soignés quand ils sont dans un état extrêmement grave, subcomateux ou comateux ont peu de chances de survivre à leur mycose. Il s'agit de ces cas « fulgurants » dont parle LITTMAN.

Sur 13 cas où les malades se sont présentés dans de pareilles circonstances, nous avons relevé :

- 6 décès (obs. n^{os} 8, 12, 24, 51, 60, 67);
- 2 stabilisations (obs. n^{os} 32, 33);
- 5 guérisons (obs. n^{os} 13, 15, 17, 54, 59).

6^o *Un élément biologique : le taux d'albuminorachie*

Une albuminorachie initiale normale ou relativement peu élevée semble être un élément de mauvais pronostic. Chez 31 malades guéris par Utz, l'albuminorachie varie entre 0,21 et 4,02 g °/°° soit en moyenne 1,23 g °/°° ; alors que chez 5 autres décédés, elle variait entre 0,38 et 2,5 g °/°°, soit en moyenne 0,82 g °/°°.

Dans 14 des observations que nous avons recueillies où le taux de l'albumine rachidienne est indiqué, et où les malades ont survécu, il varie entre 0,45 et 5 g °/°°, soit en moyenne 2,3 g °/°°. Chez 10 malades décédés, il se situe entre 0,10 à 1,54 g °/°° à une exception près, l'observation n^o 51, où il atteint 3,6 g, soit en moyenne 1,03 g °/°°.

Pour expliquer ce phénomène, SEABURY et DASCOMB ont fait la constatation suivante : administrée par voie I.V. en raison de 0,73 à 0,83 mg/kg de poids, l'Amphotéricine B détectable dans le L.C.R. est directement proportionnelle au taux de l'albuminorachie : nulle si l'albumine est normale, sa valeur

est maximale (0,04 µg/ml) lorsqu'elle atteint 4,50 g ‰. Tout se passerait donc comme si l'albuminorachie était un facteur de diffusion de l'Amphotéricine dans le L.C.R.

Cryptococcose cérébro-méningée : 69 cas traités
par l'Amphotéricine B
(Tableau résumé de l'évolution)

	Cryptococcose méningée isolée	Cryptococcose associée à une autre maladie	Total
Nombre . . .	51	18	69
Guérison. . .	29	5	34
Amélioration.	9	2	11
Décès	13	11	24

Cryptococcose méningée isolée traitée par l'Amphotéricine B
(44 cas où le délai entre le début de la maladie
et celui du traitement est indiqué)

	Traitement commencé avant le 5 ^e mois	Traitement commencé après le 5 ^e mois	Total
Nombre . . .	20	24	44
Guérison. . .	12	10	22
Amélioration.	5	5	10
Décès	3	9	12

TRAITEMENT

Jusqu'à ces dernières années, la cryptococcose cérébro-méningée ne bénéficiait d'aucune thérapeutique efficace.

Elle a été traitée empiriquement par de nombreux agents parmi lesquels nous citerons pour mémoire : la pyrèthothérapie, les iodures, la radiothérapie, les sulfamides, les antibiotiques divers.

Le premier antibiotique antifongique appliqué à cette mycose a été la cycloheximide (Actidione); mais en pratique, son application décevante n'a pas confirmé les promesses de son excellente activité *in vitro*.

La chirurgie a donné quelques succès pour certains cas bien localisés.

L'AMPHOTÉRICINE B

Elle a été isolée en 1955 par GOLD, DONOVICK et leurs collaborateurs à partir du mycélium et du milieu de culture d'un streptomycès non encore identifié. On distingue l'Amphotéricine A et l'Amphotéricine B, deux corps du groupe des polyènes : le second est un heptaène absorbable par la voie orale, alors que le premier, un tétraène comme la nystatine, ne l'est pas.

1° PROPRIÉTÉS PHYSIQUES, CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES

L'Amphotéricine B se présente sous la forme d'une poudre jaune insoluble dans l'eau et dans l'alcool; soluble dans le méthyl formiamide et le diméthyl sulfoxyde.

Combinée à des sels biliaires comme le désoxycholate de sodium, elle est soluble dans le sérum glucosé à 5 %.

En poudre, elle est stable à 4 %; mais en solution elle perd son activité au bout de vingt-quatre heures.

Elle est détruite par la chaleur, retenue par le filtre de Seitz à cause de son état colloïdal.

In vitro, elle inhibe les levures C- néoformans à des concentrations allant de 0,003 à 1,56 $\mu\text{g/ml}$.

2° PRÉSENTATIONS

a) Sous forme de comprimés à 200 mg contenant en parties égales l'Amphotéricine A et l'Amphotéricine B.

b) Comprimés à 250 mg d'Amphotéricine B pure pour la voie orale.

c) Amphotéricine B pour perfusion (1) : présentée en flacons de 50 mg d'Amphotéricine B pure combinée avec 41 mg de désoxycholate de sodium dans une solution tampon de phosphate. Le produit se présente sous forme lyophilisée.

Au moment de l'utilisation, l'antibiotique est dissous dans une solution de glucose à 5 %. L'emploi de sérum physiologique est à proscrire à cause du précipité obtenu.

3° VOIES D'ADMINISTRATION

Nous éliminons les voies orale et I.M. qui n'offrent ici aucun intérêt thérapeutique; en effet, par ces voies parfaitement supportées du reste on n'obtient jamais de guérison (obs. n^{os} 12, 23, 24, 25).

La voie I.V.

C'est la voie la plus sûre et la plus utilisée.

On administre par perfusion très lente en huit à douze heures des doses quotidiennes croissantes. On commence par 0,1 ou 0,2 mg par kg de poids d'Amphotéricine B dissous dans 500 ml de sérum glucosé à 5 %; on augmente très progressivement par paliers successifs 0,4, 0,6, 0,8 mg pour atteindre la dose

(1) Fungizone Squibb.

optimale de 1 mg/kg qu'on répète tous les jours ou tous les deux jours de préférence, à cause d'une certaine accumulation de l'antibiotique. Il est recommandé de ne pas dépasser 1,5 mg/kg.

Les accidents susceptibles de survenir pendant le traitement sont étudiés dans un précédent chapitre.

— Les concentrations de l'Amphotéricine B dans le sang : lorsqu'elle est administrée à la dose de 1 mg/kg, l'Amphotéricine B est retrouvée dans le sang à une concentration maxima de 1,8 $\mu\text{g/ml}$ d'après LITTMAN. DROUHET retrouve 2 à 3 $\mu\text{g/ml}$. SEABURY et DASCOMB, avec des méthodes plus perfectionnées semble-t-il, ont détecté 3-4 $\mu\text{g/ml}$ dans les heures qui suivent la perfusion, 1 à 2 μg vingt-quatre heures après.

— Les concentrations rachidiennes dans le sang.

Elles sont plus faibles mais elles dépassent le minimum nécessaire pour inhiber les levures C- néoformans : SEABURY et DASCOMB ont retrouvé 0,04 $\mu\text{g/ml}$ chez des malades soumis à 1 mg/kg d'Amphotéricine ; ce taux d'après eux est nul chez les sujets dont l'albuminorachie est normale ou abaissée. Mc CULLOUGH et LOURIA ont détecté 0,09 $\mu\text{g/ml}$.

C'est pour pallier à cette faible diffusion de l'antibiotique dans le L.C.R. que certains auteurs ont préconisé la voie I.R.

La voie intrarachidienne

Le malade étant en décubitus latéral, on retire 5 à 15 ml. de L.C.R., ce qui a un intérêt thérapeutique en soi : celui d'atténuer les céphalées (LITTMAN). On injecte 20 à 25 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone pour éviter les risques d'une arachnoïdite.

SEABURY et DASCOMB préconisent d'injecter lentement 1 mg d'Amphotéricine B diluée dans 3 ml de L.C.R. deux fois par semaine.

LITTMAN conseille 0,5 à 0,7 mg dilués dans 5 ml de L.C.R. tous les deux ou trois jours jusqu'à ce que le L.C.R. devienne négatif.

UTZ recommande 0,25 à 1 mg une fois tous les trois jours. Après chaque injection, le malade sera couché la tête basse, les pieds surélevés à 30° pendant une heure.

Pour NEWCOMER il est plus sage de commencer par des doses très faibles : 0,1 mg, pour augmenter progressivement jusqu'à 1 mg.

Par cette voie, la concentration rachidienne de l'antibiotique augmente nettement : SEABURY et DASCOMB retrouvent 0,33 μ g/ml vingt-quatre heures après l'injection.

4° INDICATIONS ET DURÉE DU TRAITEMENT

Une fois le diagnostic établi avec certitude, le traitement doit se faire uniquement en milieu hospitalier sous une stricte surveillance médicale.

A. — *Traitement par la seule voie I.V.*

De l'avis de la majorité des auteurs, elle est suffisante dans la plupart des cas : chez les malades conscients, dont l'état général n'est pas très altéré et dont la cryptococcose est récente.

Pour les doses journalières, tous les mycologues sont unanimes pour recommander des doses initiales de l'ordre de 0,1 à 0,2 mg/kg qu'on augmente plus ou moins rapidement selon la tolérance individuelle et « l'urgence de la situation » (SEABURY), pour atteindre la dose optima de 1 mg/kg.

En ce qui concerne la dose totale nécessaire, c'est-à-dire la durée du traitement, les avis sont assez partagés.

Pour établir ce dosage, Utz a donné à 7 malades plus de 3 g d'Amphotéricine B; et à 9 autres moins de 3 g. Il a noté : chez les premiers 4 échecs caractérisés par les rechutes ou la mort, et autant dans le deuxième groupe; on remarque que dans ce deuxième lot un sujet âgé de 54 ans qui a reçu seulement 300 mg est demeuré définitivement guéri. En conclusion, tout en recommandant de donner en moyenne 3 g, soit 50 perfusions de 1 mg/kg. Utz déclare qu'il n'y a pas actuellement d'arguments scientifiques qui permettent de se prononcer sur ce qui constitue un dosage optimum de l'Amphotéricine B. L'évolution de la cryptococcose cérébro-méningée est probablement liée à des mécanismes intimes et individuels de défense de l'organisme, qui demeurent encore obscurs.

EVANS affirme le contraire : sur 22 malades traités à la

« Kansas Field Station », il a enregistré 6 décès chez 10 malades ayant reçu moins de 2 g d'Amphotéricine B et deux seulement chez 12 autres qui ont eu plus de 2 g. Donc d'après lui, l'évolution de la cryptococcose dépend essentiellement d'un dosage correct de l'antibiotique.

LITTMAN qui préconise au moins 2 g a un avis plus nuancé : il attribue certains échecs à une thérapeutique insuffisante mais comme UTZ il pense que certains facteurs interviennent dans la défense de l'organisme et influencent sûrement l'issue de la maladie.

Chez 63 malades où l'Amphotéricine B est administrée par les voies I.V. ou I.R. et où les doses sont indiquées, nous avons relevé 46 sujets qui ont été traités par la seule voie I.V.

Ont reçu plus de 2 g (de 2 à 5 g) : 24,

— 4 décès (obs. n^{os} 19, 20, 48, 51);

— 18 guérisons (obs. n^{os} 1, 2, 5, 9, 10, 11, 13, 26, 28, 30, 34, 36, 43, 44, 47, 53, 55, 57);

— 2 améliorations (obs. n^{os} 21, 25).

Ont reçu moins de 2 g (60 mg à 1,90 g) : 22,

— 9 décès (obs. n^{os} 8, 18, 56, 58, 63, 64, 66, 67 et notre observation);

— 10 guérisons (obs. n^{os} 3, 15, 31, 41, 42, 49, 52, 54, 59, 62, 69);

— 3 améliorations (obs. n^{os} 4, 33, 65).

Il paraît donc évident que dans les observations que nous avons recueillies, la mortalité est nettement plus grande chez les malades ayant reçu une faible dose d'antibiotique.

B. — Administration par les voies I.V. et I.R. associées

En plus des accidents sévères qu'elle entraîne, la voie I.R. peut être à l'origine des méningites purulentes (puisque l'Amphotéricine B n'est pas bactéricide), si les conditions d'asepsie ne sont pas rigoureuses (UTZ, LITTMAN). C'est pourquoi cette voie n'est conseillée que pour des cas particuliers et à un rythme de trois fois au plus par semaine.

FURCOLOW la recommande pour les malades qui se présentent dans un état très grave (coma ou subcoma), les sujets chez les-

quels la seule voie I.V. pendant un mois n'a pas entraîné la négativation du L.C.R., ainsi que les malades pour lesquels la voie I.V. est particulièrement mal supportée.

UTZ et LITTMAN la préconisent également pour les malades ayant présenté une rechute.

Pour SEABURY, l'albuminorachie normale ou basse (peu favorable à la diffusion rachidienne de l'Amphotéricine B) est une indication de la voie I.R.

On administre les doses journalières comme ci-dessus, jusqu'à ce que le L.C.R. ne contienne plus des levures; on continue alors par la seule voie I.V.

Parmi 17 malades qui ont reçu l'Amphotéricine par les deux voies, nous avons noté :

— 5 décès,

obs. n° 38	LITTMAN	1,800 g I.V.	13,3 mg I.R.
obs. n° 39	LITTMAN	500 mg	0,14 mg
obs. n° 40	LITTMAN	300 mg	2,1 mg
obs. n° 46	LITTMAN	900 mg	3,5 mg
obs. n° 60	MC MATH	20 mg /j	0,5 mg /j

— 6 guérisons,

obs. n° 16	SEABURY	2,50 g	1 mg × 2 /semaine
obs. n° 17	SEABURY	1,50 g	2,4 mg
obs. n° 22	SEABURY	3 g	18 mg
obs. n° 37	LITTMAN	1,350 g	9,3 mg
obs. n° 41	LITTMAN	1,500 g	8,4 mg
obs. n° 61	AITKEN	non indiquée	1 seule I.R.

— 6 améliorations stables,

obs. n° 6	FURCOLOW	2,6 g	1 mg /3 j
obs. n° 14	SEABURY	3 g	10,6 mg
obs. n° 27	FITZPATRICK	2,1 g	5 mg
obs. n° 32	MARTIN	3,25 g	16 mg
obs. n° 35	MARTIN	3,4 g	0,5 mg /j
obs. n° 45	LITTMAN	1 g	5,6 mg

Si l'on tient compte du fait que l'administration I.R. est surtout réservée aux cas graves, on constate que le résultat

obtenu : 5 décès sur 17 malades traités, est appréciable. Il est intéressant de souligner que, ici encore, parmi les 5 malades qui sont morts, un seul a reçu plus de 1 g au total par la voie I.V. (obs. n° 38). Tous les autres ont eu moins de 1 g.

Relation entre la dose totale, les voies d'administration et les résultats obtenus

I.V. seule	Nombre	Décès	Guérison	Amélioration
> 2 g	24	4	18	2
< 2 g	22	9	10	3
I.V. + I.R.	17	5	6	6

ROLE JOUÉ PAR LA CORTISONE :

Elle agit surtout par son pouvoir antichoc puissant. Il est donc préférable de l'associer toujours à l'Amphotéricine B. Elle ne paraît pas avoir une influence particulière sur l'évolution de la maladie.

Sur 7 observations où son utilisation est rapportée, nous avons relevé :

- 4 guérisons (obs. n°s 17, 30, 50, 59) ;
- 3 décès (obs. n°s 20, 58, 60).

LA THIAMINE

LITTMAN a démontré que la levure C- néoformans a besoin de la thiamine pour la synthèse de son épaisse capsule. Aussi retirait-il du régime toute substance contenant la thiamine chez tout malade soumis au traitement par l'Amphotéricine B. Actuellement il nous apprend qu'il donne un régime normal mais qu'il s'abstient de toute administration par voie parentérale de la thiamine.

En conclusion de ce chapitre thérapeutique :

A la lumière de notre observation personnelle et des 68 cas que nous avons recueillis, il nous semble que la meilleure conduite du traitement de la cryptococcose méningée soit la suivante :

1^o Mise en route du traitement, le plus précoce possible.

2^o Perfusion très lente de l'Amphotéricine B (en dix heures au moins) en commençant par des doses faibles, 0,1 mg/kg, que l'on augmente plus ou moins rapidement selon la susceptibilité individuelle, pour atteindre 1 mg/kg de poids, qu'on donne tous les jours ou tous les deux jours jusqu'à la dose totale de 2 g.

Même si la guérison intervient, continuer les perfusions en raison de une ou deux par semaine pour atteindre une dose totale de 3 g au moins sur une période de trois mois.

3^o En raison de la faible diffusion rachidienne de l'antibiotique, malgré les accidents que la voie I.R. est susceptible de déterminer, on l'associera systématiquement : en donnant 0,7 à 1 mg, deux fois par semaine pendant les cinq ou six premières semaines, voire plus selon les cas.

4^o La prévention des accidents secondaires : administration de la cortisone avant la perfusion et pendant la perfusion dans le liquide à injecter. Association systématique de l'héparine pour éviter les phlébites.

5^o Convalescence d'une année pendant laquelle : hospitalisation pour bilan neurologique et biologique tous les trois mois : P.L., F.O., E.E.G.

CONCLUSIONS

I. — Nous rapportons l'étude clinique, thérapeutique, anatomique et mycologique d'un cas de cryptococcose cérébro-méningée et pulmonaire chez une femme de 29 ans traitée sans succès par l'Amphotéricine B par la voie I.V.

A l'occasion de cette observation personnelle, nous avons recueilli 68 cas dans la littérature en vue de faire le point sur le traitement de cette mycose par l'Amphotéricine B.

II. — Malgré l'évolution volontiers « capricieuse » de cette affection, on peut actuellement considérer l'Amphotéricine B comme réellement efficace sur la foi de nombreuses publications rapportant des survies de un à plus de six ans.

III. — La voie I.V. est la voie d'administration la plus sûre à la dose optima de 1 mg/kg par jour ou tous les deux jours jusqu'à un dosage total moyen de 2 g. En raison des accidents sévères qu'elle entraîne, la voie I.R. est réservée par la majorité des auteurs aux cas graves et rebelles.

IV. — La survenue des accidents secondaires est variable; leur prévention est capitale.

V. — Les rechutes sont fréquentes et imprévisibles; elles surviennent toujours avant le douzième mois; ce qui nécessite une surveillance clinique et biologique d'un an au moins après une guérison initiale.

VI. — Dans certains cas, malgré un traitement correct, il persiste des séquelles neurologiques.

VII. — Le pronostic est essentiellement lié aux maladies associées, à la gravité de l'affection, à une dissémination massive des levures, à un diagnostic et à un traitement précoces.

Vu :

LE DOYEN,
J.-F. CIER.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
COUDERT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 25 Novembre 1963.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- AITKEN (G. W.) and SYMONDS (E. M.). — Cryptococcal meningitis in pregnancy treated with. Amphotericin B A case report. *Journ. obs. gynec. of the British Commonwealth*, 1962, 69 : 677-679.
- ALAJOUANINE (Th.), et GRASSET (A.). — La cryptococcose (Forulome du système nerveux central). *Sem. Hôp. Paris*, 1957, 33 : 3575. Amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis *Antib. Annuals New York ny* 1957 : 870-877.
- ANDRIOLE (U. T.) et KRAVETZ (H. M.). — The use of amphotericin B in man. *Journ. of Amer med. ass.*, 1962, 180 : 269-272.
- APPELBAUM (E.) et SHTOKAIKO (S.). — Cryptococcus meningitis arrested with Amphotericin B. *Ann. int. med.*, 1957, 47 : 346-351.
- ASCHNER (M.), MAGER (J.), LEIBOWITZ (J.). — Production of extracellular starch in culture of capsulated yeasts. *Canad. med. ass. journ.*, 1958, 79 : 988.
- BARRASH (M. J.) et FORT (M.). — Amphotericin B therapy in torula meningitis. *Arch. int. med.*, 1960, 106 : 271-274.
- BAZEX (A.), DUPRÉ (A.), PARANT (M.) et LUCCIONI. — La cryptococcose. Etude clinique, biologique, anatomo-pathologique et thérapeutique. *Toulouse méd.*, 1957, 58 : 111-147.
- BIDDLE (A.) et KÖNIG (H.). — An agent effective against cryptococcosis of the central nervous system. *Arch. int. med.*, 1958, 102 : 801.
- BLANC (P.-E.). — Contribution à l'étude des Cryptococcoses humaines. *Thèse à Lyon*, 1954.
- BRANDT (N. J.), STURUP (H.). — Kryptokokok meningitis behandlet med amphotericin B; et tilfaelde hos en patient med histologik diagnosticer et Boeck's Sarcoïd. *Ugeskrift Laegh*, 1959, 121 : 29.
- BUTAS (C. A.) et LLYOD-SMITH (D. L.). — Cryptococcal meningitis in pregnancy treated Aith amphotericin B. *Canad. med. ass. journ.*, 1962, 87 : 588-591.

- CARNECCHIA (B. M.) et KURTZKE (J. F.). — Fatal toxic reaction to Amphotericin B in cryptococcal meningo-encephalitis. *Ann. int. med.*, 1960, 53 : 1027-1036.
- DEBRÉ (R.), LAMY (M.), LEBOS (C.), NICK (J.), GRUMBACH, NORMAN (D.). — Sur la torulose. Etude clinique et expérimentale. *Annales pédiatriques*, 1947, 18 : 1-33.
- DINTMAN (P. G.). — Cryptococcosis. Apparent cure by use of Amphotericin B. *Journ. of indiana state med. ass.*, 1962, 55 : 317-321.
- DROUHET (E.). — Nouveaux antibiotiques antifongiques. *Vie méd.*, 1962, 43, 53 Noël.
- DROUHET (E.). — Action de l'amphotéricin B dans les mycoses profondes. *Sem. thérapeutique*, 1961, 2 : 101-121.
- DROUHET (E.), MARTIN (L.), BRUMPT (L.) et DEBRAY (J.). — Cryptococcose cutanée, méningée et viscérale associée à une réticulose maligne. *Presse méd.*, Paris 1961, 69 : 1983-1986.
- EMANUEL (B.). — Cryptococcus meningitis in a child successfully treated with amphotericin B with a review of the literature. *Journ. of Pediatrics*, 1961, 59 : 577-591.
- EMMONS (C. W.). — Saprophytic sources of cryptococcus neoformans associated with pigeon excreta (columbia livia). *Amer. journ. Hyg.*, 1955, 62 : 227.
- ERICKSEN (K. R.), JENSEN (E.), RESKE (N.). — Et Tilfaelde af Kryptokokkose (torulose). *Ugeskriftlaeger* (Kobenhaver), 1959, 28 : 1127-1131.
- FELDMAN (R.). — Cryptococcosis (torulosis) of the central nervous system treated with amphotericin B during pregnancy. *Southern med. journ.*, 1959, 52 : 141-1417.
- FITZPATRICK (M. J.) et POSER (C. M.). — The management of cryptococcal meningitis. *Arch. int. med.*, 1960, 106 : 261-270.
- FITZPATRICK (M. J.), RUBIN (H.) et POSER (C. M.). — The treatment of cryptococcal meningitis with Amphotericin B. A new fungicidal agent. *Ann. int. med.*, 1958, 49 : 258-259.
- FURTADO (T. A.). — Cryptococcosis. 6 first cases observed in minas gerais and treatment of 2 cases with Amphotericin B. *Hosp. Rio de Janeiro*, 1962, 62 : 151-164.
- GANTZ (J. A.), NUETZEL (J. A.) et KELLER (L. B.). — Cryptococcal meningitis treated with Amphotericin B. *Arch. int. med.* 1958, 102 : 795-800.
- GARCIN (R.), GRUNER (J.) et VALMAS (T.). — Sur un cas de mycose vertébrale et épidurale ayant simulé une tuberculose vertébrale postérieure (cryptococcose probable). *Sem. Hôp. Paris*, 1957, 33 : 2281.
- GIORGIL (D.) et PUPO (P. P.). — Tratamento da cryptococcose do systema nervoso pelo Amphotericin B. *Archivos de neuropsichitria*, 1959, 17 : 377-386.

- GOLD (W.), STOUT (H. A.), PAGANO (J. P.) et DONOVICK (R.). — Amphotericin A and B, antifungal antibiotics produced by a streptomycete. In vitro studies. *Antibiotics Annual*, 1955-1956 : 579.
- GOLDSTEIN (E.), RAMBO (F.). — Cryptococcal infection following steroid therapy. *Ann. int. med.*, 1962, 56 : 114-120.
- GORDON (M. A.). — Differentiation of yeast by means of fluorescent antibody. *Proc. soc. exp. biol. med.*, 1958, 97 : 694.
- HABER (R. W.) et JOSEPH (M.). — Neurological manifestations after amphotericin B therapy. *British med. journ.*, 1962, 5273 : 230.
- HAUSER (T. E.). — Cryptococcosis. A case report. *Ann. int. med.*, 1960, 58 : 816-822.
- KATZ (R. I.), BIRNBAUM (H.), ECKMAN (B. N.). — Resection of pulmonary cryptococcosis associated with meningitis. *Amer. Rev. Dis.*, 1961, 84 : 725-729.
- KRUYT (R. C.). — Torulosis of the central nervous system treated with Amphotericin B. *Nederlands Tijds. genesk*, 1960, 104 : 1370-1373.
- LITTMAN (M. L.). — Capsule synthesis by cryptococcus neoformans. *Rr. N.Y. academy*, 1958, Sc. series II, 20 : 623.
- LITTMAN (M. L.). — Cryptococcosis. Current concepts and therapy. *Amer. journ. med.*, 1959, 27 : 976.
- LITTMAN (M. L.), ZIMMERMAN (L. E.). — Cryptococcosis. *Grune et Stratton* ed., New York, 1956.
- LOURIA (D. B.), FEDER (N.), et EMMONS (C. W.). — Amphotericin B in experimental histoplasmosis and cryptococcosis. *Antib. annual*, 1956-1957, p. 870.
- MARTIN (W. J.), NICHOLS (D. R.), SUIEN (J. M.), ULRICH (J. A.). — Cryptococcosis. Further observations and experience with Amphotericin B. *Arch. int. med.*, 1959, 104 : 4.
- MC MATH (W. F. T.) et HUSSAIN (K. K.). — Cryptococcal meningoencephalitis, *British med. journ.*, 1961, n° 5244 : 91-93.
- MEYER (J.), BARRASH (L.), MILTON-FORT. — Amphotericin B therapy in torula meningitis. *Arch. int. med.*, 1960, 106 : 271.
- MOLLARET (P.), REILLY (J.) et BASTIN (R.). — La forme ganglionnaire localisée de la cryptococcose. *Lyon Méd.*, 1960, 1 : 71-84.
- MONNET (P.), COUDERT (J.), BETHENOD (M.) et BLANC (P.-E.). — Méningo-encéphalite à torula chez un nourrisson. *Lyon Méd.*, 1955, 193 : 377-388.
- MUMENTALER (M.). — Meningoencephalitis durch cryptococcus neoformans. *Schweizerische medizinische wochenschrift*, 1960, 90 : 386-391.
- NEWCOMER (V. D.), STERNBERG (T. H.), WRIGHT (E. T.), REISNER (R. M.), MC NALL (E. G.) et SORENSEN (L. J.). — The treatment of systemic fungus infections with amphotericin B. *Ann. N.Y. Acad. Sc.*, 1960, 89 : 221-239.

- NORMAN (B.), Mc CULLOUGH (N. B.), LOURIA (D. B.), EMMONS (C. W.). — Cryptococcosis : clinical staff conference at the national institute of health. *Ann. int. med.*, 1958, 49 : 642-661.
- PARISER (S.), LITTMAN (M. L.) et DUFFY (J. L.). — Cryptococcal meningo-encephalitis associated with systemic lupus erythematosus. *Journ. of the Mount Sinai Hosp. N.Y.*, 1961, 28 : 550-561.
- RODRIGUEZ (H. F.), SIERRA (R.) et RIVIERA (E.). — Cryptococcal meningitis complicating a bilharzial hepatosplenomegaly after shunt surgery. *Gastroenterology*, 1961, 41 : 139-141.
- RUBIN (H.) et FURCOLOW (M. L.). — Promising results in cryptococcal meningitis. *Neurology Minneapolis*, 1958, 8 : 590-595.
- SEABURY (J. H.) et DASCOMB (H. E.). — Experience with amphotericin B for systemic mycosis. *Arch. int. med.*, 1958, 102 : 960-972.
- SEABURY (J. H.) et DASCOMB (H. E.). — Experience with Amphotericin B. *Ann. N.Y. Acad. Sc.*, 1960, 89 : 202-220.
- SEELIGER (H.). — Les phénomènes d'immunité dans les mycoses. *Path. biol.*, 1960, 8 : 297-306.
- SHIELDS (M. D.), HARRISBURG, LEE (H.). — Disseminated cryptococcosis producing a sarcoïd. Type reaction. *Arch. int. med.*, 1959, 104 : 763-770.
- THIERS (H.), COUDERT (J.), PELLOUX (H.), FAYOLLE (J.), COLLOMB (D.) et JOUD (R.). — Un cas de cryptococcose osseuse et pulmonaire. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 1960, 67 : 127-128.
- UTZ (J. P.), LOURIA (D. E.), Mc CULLOUGH (et al.). — A report of clinical studies on the use of amphotericin B in patients with systemic fungal diseases. *Antib. annual*, 1957-1958. *Med. Encyclop. N.Y.* : 65-70.
- UTZ (J. P.) and TREGER (A.). — The current status of chemotherapy of systemic fungal diseases. *Ann. int. med.*, 1959, 51 : 1220.
- UTZ (J. P.), ANDRIOLE (V.). — The improved prognosis of cryptococcal meningitis with amphotericin B therapy. *Ann. int. med.*, 58 : 66-83, 1963.
- UTZ (J. P.) et TREGER (A.). — Analyses of amphotericin B treatment failures in systemic fungal diseases. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1960, 89, 276.
- ZIMMERMAN (L.-E.) et RAPPAPORT (H.). — The occurrence of cryptococcosis in patients with malignant diseases of reticulo-endothelial system. *Amer. j. clin. Path.*, 1954, 24 : 1050-1072.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
HISTORIQUE	13
NOTRE OBSERVATION	15
OBSERVATIONS DE CRYPTOCCOCOSE MÉNINGÉE TRAITÉE PAR L'AMPHOTÉRINE B ..	21
DIAGNOSTIC	51
EVOLUTION	55
A. Evolution d'une seule tenue	55
B. Evolution compliquée	59
PRONOSTIC	67
TRAITEMENT	71
CONCLUSIONS	81
BIBLIOGRAPHIE	81

Imp. A. REY, 4, rue Gentil - LYON
